Aus der Abteilung Neuropsychologie mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ERGEBNISSE IMMUNNEPHELOMETRISCHER PROTEIN-BESTIMMUNGEN IN LIQUOR UND SERUM BEI VERSCHIEDENEN NEUROLOGISCHEN KRANKHEITSBILDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gerhard Wolf
aus Reutlingen

1983

Aus der Abteilung Neuropsychologie mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

ERGEBNISSE IMMUNNEPHELOMETRISCHER PROTEIN-BESTIMMUNGEN IN LIQUOR UND SERUM BEI VERSCHIEDENEN NEUROLOGISCHEN KRANKHEITSBILDERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gerhard Wolf
aus Reutlingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. D. Langohr
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

ERGEBNISSE IMMUNNEPHELOMETRISCHER PROTEINBESTIMMUNGEN IN LIQUOR UND SERUM BEI VERSCHIEDENEN NEUROLOGISCHEN KRANKHEITSBILDERN

von

Gerhard Wolf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0018

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	3
2.1. Prinzip	3
2.2. Gerät	3
2.3. Reagenzien	3
2.4. IgG- und Albuminbestimmung	4
2.5. Praealbuminbestimmung	5
3. Untersuchungsmaterial	7
4. Pathophysiologie und approximative Bestimmung der intracerebral gebildeten IgG-Menge	9
4.1. Albumin	9
4.2. Immunglobulin G	10
4.3. Praealbumin	10
4.4. Abhängigkeit der Eiweißwerte von Schrankenfunktion und Serumkonzentration	11
4.5. Approximative Bestimmung der intracerebral gebildeten IgG-Menge	13
4.6. Vergleich der verschiedenen Methoden	14
4.7. Graphisches Auswerteschema	16
5. Ergebnisse	19
5.1. Normalkollektiv	19
5.2. Diagnostische Bedeutung der Eiweißwerte im Vergleich zu anderen Laborparametern	21
5.3. Encephalomyelitis disseminata: Liquoreiweiß und klinische Daten	25
5.4. Zusammenhang von Zellbild und Liquoreiweiß	29
5.5. Praealbumin	30

Seite

6. Diskussion 33
6.1. Methode 33
6.2. Klinische Untersuchungen 34
6.2.1. Normalkollektiv 34
6.2.2. Diagnostische Bedeutung der Eiweißwerte 35
6.2.3. Encephalomyelitis disseminata: Liquoreiweiß und klinische Daten 42
6.2.4. Zusammenhang von Zellbild und Liquoreiweiß 45
6.2.5. Praealbumin 47
7. Zusammenfassung 49
8. Literaturverzeichnis 51

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat die Eiweißdiagnostik im Liquor cerebrospinalis wesentliche Impulse erhalten. So wurde eine Reihe immunologischer Verfahren entwickelt, um ohne vorhergehende Einengung des Liquors verschiedene Proteinfraktionen zu erfassen.
Eine elegante, schnelle und genaue Methode ist die kinetische Nephelometrie, die Messung der maximalen Geschwindigkeit der durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion bedingten Streulichtzunahme.
Für die neurologische Diagnostik interessant ist das Albumin, da es ausschließlich extracerebral synthetisiert wird und deshalb bei vermindertem Konzentrationsgradienten zwischen Liquor und Serum als Indikator für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke dienen kann.
Frick und Scheid-Seydel haben 1958 mit Hilfe radioaktiv markierter Immunglobuline nachgewiesen, daß bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS ein großer Teil der Immunglobuline nicht aus dem Serum stammt, sondern jenseits der Blut-Hirn-Schranke synthetisiert wird. Eine Erhöhung des Immunglobulins G relativ zum Albumin spricht für einen solchen Prozeß.
Eine erhöhte Praealbuminkonzentration wird von Glasner und Schmidt ('76) im Zusammenhang mit einer Störung des Hirnschrankensystems gesehen, Weisner ('78) wertet Praealbumin als Indikator für Liquorproduktions- und Liquorzirkulationsstörungen.
Ausgehend von diesen Grundlagen wurden in der vorliegenden Arbeit 352 Liquoruntersuchungen von Patienten der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen mit folgenden Fragestellungen ausgewertet:

1. Gibt es Liquorbefunde oder Befundkonstellationen, die für bestimmte neurologische Krankheitsbilder typisch oder sogar spezifisch sind ?

2. Kann die Sensitivität und Spezifität der IgG- und Albuminbestimmung für bestimmte neurologische Krankheitsbilder durch rechnerisch ermittelte Indizes oder Quotienten verbessert werden ?
3. Welche Beziehungen bestehen zwischen verschiedenen Zellbildern und der IgG- bzw. Albuminkonzentration ?
4. Encephalomyelitis disseminata: Sind Zusammenhänge feststellbar zwischen Eiweißkonzentrationen im Liquor und klinischen Daten ?
Ferner wurden bei einem Kollektiv von 60 Personen Normalbereiche für IgG und Albumin ermittelt.
Schließlich wurde eine nephelometrische Methode zur Praealbuminbestimmung ausgearbeitet. Es wurde ein Normalbereich ermittelt und es wurden anhand von 100 Praealbuminbestimmungen Beziehungen zu neurologischen Krankheitsbildern untersucht.

2. METHODE

2.1. Prinzip

Suspensionen kleiner Partikel und kolloidale Lösungen haben die Eigenschaft, einfallendes Licht in alle Richtungen zu streuen (Tyndall-Effekt). Bei der kinetischen Nephelometrie wird die Geschwindigkeit der Streulichtzunahme gemessen, die bei der Reaktion einer zu messenden Menge eines multivalenten Antigenmoleküls mit einer definierten Menge eines bivalenten Antikörpers entsteht. Dabei kommt es zur Bildung großer, unlöslicher, gitterförmiger Antigen-Antikörper-Komplexe, die die gemessene Lichtstreuung verursachen.

2.2. Gerät

Es wurde das"Beckman-Immunochemistry-System (ICS)" benutzt. Dieses besteht aus Nephelometer, Diluter, Dispenser, einer 42 µl Pipette und wegwerfbaren Meßzellen mit Magnetrührern. Die Differenzierung der gemessenen Trübung erfolgt durch den im Gerät eingebauten Mikroprozessor.

2.3. Reagenzien

- ICS-Calibrator-Serum (Fa. Beckman, München)
- ICS-Anti-Albumin, ICS-Anti-IgG (Fa. Beckman, München)
- Anti- Praealbumin (Behringwerke, Marburg)
- ICS-Buffer, ICS-Diluent (Fa. Beckman, München)
- Standard-Human-Serum (Behringwerke, Marburg)

2.4. IgG- und Albuminbestimmung

2.4.1. Prozeßrechner

Die IgG- und Albuminbestimmung wird durch den im Gerät eingebauten Prozeßrechner gesteuert und kontrolliert. Dieser Rechner bestimmt den Absolutwert der gemessenen Konzentration mit Hilfe einer empirisch gefundenen Gleichung mit drei Konstanten (Sternberg '77). Diese Konstanten und die für die jeweilige Analyse notwendigen Daten werden mit Hilfe von Lochkarten in den Rechner eingelesen. Durch Benutzung der oben erwähnten Gleichung ist eine Ein-Punkt-Eichung möglich.

2.4.2. Meßvorgang

Mit Hilfe des Diluters werden die benötigten Probenverdünnungen hergestellt (1:6, 1:36, 1:216, 1:1296). Das Gerät wird für die jeweilige Proteinbestimmung mit Hilfe des Kalibrationsserums geeicht: Mit dem Dispenser werden 0,6 ml polyäthylenglycolhaltiger Reaktionspuffer in die Küvette abgefüllt. Daraufhin werden mit der Pipette 42 µl Kalibrationsserum und 42 µl Antiserum in die Küvette pipettiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird gemessen. Jede Bestimmung wird doppelt ausgeführt. In gleicher Weise werden anschließend die Proteinkonzentrationen in den Proben bei geeigneter Verdünnung bestimmt.
Das als Reaktionsbeschleuniger verwendete Polyäthylenglycol führt bei der verwendeten geringen Konzentration selten zu unspezifischen Fällungen. Nach Träxler ('78) handelt es sich dabei entweder um Spontanfällungen oder um Fällungen, die erst 1-2 Minuten nach Reaktionsbeginn auftreten. Um Falschmessungen zu vermeiden wird daher erst das Antigen in den Puffer pipettiert. Eine Spontanfällung

ergibt eine Inkonstanz des Streulichtsignals. Wenn keine Spontanfällung vorliegt muß innerhalb von 20 Sekunden der Antikörper zugegeben werden, damit die höchste Reaktionsgeschwindigkeit vor Ablauf einer Minute erreicht wird.

2.4.3. Qualitätskontrolle

Die Präzision der Methode wurde mit Standard-Human-Serum (Behringwerke, Marburg) überwacht. Der Variabilitätskoeffizient von Tag zu Tag betrug für das IgG 5,6 % (n=20), für das Albumin 4,9 % (n=20).

2.5. Praealbuminbestimmung

2.5.1. Manual Mode Program

Für die Praealbuminbestimmung wurde das "Manual Mode Program" der Firma Beckman angewendet (Träxler '78). Dabei erscheint nur die gemessene Streulichtzunahme auf der Anzeige des Geräts. Die Ermittlung der Proteinkonzentration erfolgt mit Hilfe einer Eichkurve. In Anlehnung an Weisner und Kauerz ('79) wurde die Datenkarte M-33 für dieses spezielle Reaktionssystem benutzt. Mit Hilfe dieser Datenkarte werden dem Gerät optimale Werte für Verstärkung und Zeitkonstanten programmiert.

2.5.2. Meßvorgang

Nach Umschalten des Geräts auf "Manual Mode Program" werden die Datenkarten M-Cal und M-33 eingelesen. In die Küvette, die 0,6 ml Reaktionspuffer enthält, werden zunächst 42 µl unverdünnte Probe, daraufhin 42 µl Antiserum pipettiert. Der Beginn des Meßvorgangs wird durch gleichzeitigen Knopfdruck ausgelöst. Nach Ablauf der Reaktion wird

durch neuerliche Zugabe von Antikörper geprüft, ob die Reaktion bei Antigen-Überschuß abgelaufen war.

2.5.3. Eichkurve

Eine Eichkurve wurde erstellt mit Verdünnungen von Standard-Human-Serum der Behringwerke, Marburg (Abb. 1).

2.5.4. Präzision

Zur Präzisionskontrolle wurde Standard-Human-Serum mit Hilfe des Diluters in einem Verhältnis von 1:36 verdünnt. Der Variabilitätskoeffizient betrug 0,8 % in der Serie und 3,2 % von Tag zu Tag.

3. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Es wurden Liquoruntersuchungen von 352 chronologisch aufeinanderfolgenden Lumbalpunktionen ausgewertet, die in den Jahren 1979 und 1980 in der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen vorgenommen wurden. Liquorbefunde, Diagnosen und andere Daten der betreffenden Patienten wurden auf Lochkarten verschlüsselt. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.
Die Häufigkeit der verschiedenen klinischen Diagnosen ist Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1: Klinische Diagnosegruppen bei 352 Patienten

Diagnosegruppen	Zahl der Fälle
1. Normalkollektiv	60
2. Diskusprotrusionen	70
3. cerebrale Neoplasmen	13
4. spinale Neoplasmen	5
5. akute, abakterielle Meningoencephalitiden und Myelitiden	23
6. Hirnnervenneuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden	26
7. chronische Encephalomyelitiden	13
8. Encephalomyelitis disseminata	50
9. Durchblutungsstörungen	35
10. Polyneuropathien, metabolisch oder toxisch	13
11. degenerative Prozesse	18
12. seltene oder unklare Diagnosen	26

Zur Charakterisierung einiger oben aufgeführten Diagnosegruppen:
Das "Normalkollektiv" umfaßt 60 Patienten, die bei Verdacht auf eine organische Erkrankung lumbal punktiert wurden. Dabei ergab sich im Liquor und bei sonstigen neurologischen Untersuchungen kein pathologischer Befund. Ebenfalls ins Normalkollektiv eingestuft wurden Patienten mit Erkrankungen einzelner peripherer Nerven und Patienten mit der Diagnose Gelegenheitsanfall, wenn zwischen Anfall und Punktion ein Zeitraum von mehr als 3 Tagen verstrichen war (Delank '65). Die Zellzahl im Liquor betrug weniger als 4 Zellen/mm^3, das Gesamteiweiß lag unter 400 mg/l.
In die Diagnosegruppe "Neoplasmen" eingeordnet wurden sowohl eigentliche ZNS-Tumoren als auch Metastasen extrakranieller Neoplasmen.
Um eine inhomogene Gruppe handelt es sich bei den "chronischen Encephalomyelitiden". Es werden darunter Ausfallserscheinungen verstanden, die durch chronisch verlaufende Erkrankungen des Hirnstamms und des Rückenmarks bedingt sind, wobei häufig die letztendliche Krankheitsursache nicht abgeklärt werden konnte.
Die Gruppe der "Durchblutungsstörungen" umfaßt sämtliche Gefäßprozesse im Zentralnervensystem, die zu reversiblen oder irreversiblen Symptomen geführt haben. Nicht in diese Gruppe aufgenommen wurden Krankheitsbilder, bei denen es zu einer Blutung in die Liquorräume gekommen war.
Die "degenerativen Erkrankungen" umfassen Hirnatrophien verschiedener Art sowie das Parkinson-Syndrom.

4. PATHOPHYSIOLOGIE UND APPROXIMATIVE BESTIMMUNG DER INTRACEREBRAL GEBILDETEN IGG-MENGE

4.1. Albumin

Die Bestimmung des Albumins im Liquor hat die Bedeutung des Gesamteiweißes in der Liquordiagnostik weitgehend eingeschränkt. Frick und Scheid-Seydel ('58), Cutler ('67) und Tourtellotte ('80) haben mit Hilfe radioaktiver Markierungen nachgewiesen, daß bei Gesunden und neurologisch Kranken das gesamte Albumin im Liquor aus dem Serum stammt. Daher eignet sich das Albumin besser zur Charakterisierung der Blut-Hirn-Schranke als das Gesamteiweiß, welches Fraktionen enthält, die teilweise nicht aus dem Serum stammen. Ein weiterer Vorteil der Albuminbestimmung ist die Ähnlichkeit der in den verschiedenen Laboratorien verwendeten Methoden und somit die bessere Vergleichbarkeit der Resultate.

Die Albuminkonzentration im Liquor kann prinzipiell durch drei Faktoren beeinflußt werden:

1. durch die Höhe der Serumkonzentration
2. durch die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke
3. durch eine Zirkulations- oder Abflußstörung des Liquors

Die Beeinflussung der Liquorkonzentration durch die Serumkonzentration kann rechnerisch eliminiert werden durch Berechnung des Quotienten Liquor-Albumin / Serum-Albumin. Dieser Albumin-Quotient muß im Vergleich zur Albuminkonzentration als das genauere Maß zur Charakterisierung der Blut-Hirn-Schranke bzw. der Liquorzirkulation betrachtet werden (Tourtellotte '70, Schliep und Felgenhauer '78, Reiber '80). Problematischer ist die Differenzierung zwischen einer Hirnschrankenstörung und einer Zirkulationsstörung als Ursache erhöhter Albuminwerte (s. 4.3.). Im Folgenden wird vereinfachend für beide Pathomechanismen der Begriff "Schrankenstörung" benutzt.

4.2. Immunglobulin G

Die Tatsache, daß bei entzündlichen Krankheiten des ZNS Immunglobuline jenseits der Blut-Hirn-Schranke gebildet werden können, ist seit den Versuchen von Frick und Scheid-Seydel ('58), Cutler ('67), Fossan ('77) und Tourtellotte ('80) allgemein akzeptiert. Inzwischen wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in denen erhöhte Immunglobulinkonzentrationen im Liquor bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS wie Encephalomyelitis disseminata, Lues, SSPE und Meningoencephalitiden beschrieben wurden (Hartley '66, Delank '69 und '71, Laterre '70, Savory und Heintges '73, Ollson '76, Weisner '78 u.a.). Es ist jedoch zu beachten, daß bei Erhöhung des Gesamteiweißwerts durch eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke die Konzentration des IgG im Liquor ebenfalls ansteigt. Differentialdiagnostisch ist es deshalb von großer Bedeutung, zwischen erhöhten IgG-Werten, die durch eine Schrankenstörung verursacht sind und erhöhten IgG-Werten, die durch eine intrathekale Immunreaktion oder eine Kombination von Immunreaktion und Schrankenstörung bedingt sind, zu unterscheiden.

4.3. Praealbumin

Eine Sonderstellung unter den Liquorproteinen nimmt das Praealbumin ein. Verglichen mit dem Albumin, dessen Molekulargewicht und hydrodynamischer Radius mit denjenigen des Praealbumins fast identisch sind (Felgenhauer '74), weist das Praealbumin einen deutlich geringeren Konzentrationsgradienten zwischen Liquor und Serum auf. Dieser beträgt für das Praealbumin etwa 1:14, für das Albumin etwa 1:210 (Bauer '56, Felgenhauer '74, Weisner '78). Eine weitere Eigentümlichkeit des Praealbumins besteht darin, daß seine Konzentration lumbal nicht höher ist als ventriku-

lär, wie das für andere Proteine zutrifft, sondern daß seine absolute Konzentration an jeder Stelle der Liquorpassage etwa gleich hoch ist (Steger '53, Bauer '56, Weisner '78). Unterhalb eines Zirkulationshindernisses soll die Konzentration des Praealbumins im Gegensatz zum Verhalten anderer Proteine erniedrigt sein (Steger '53). Es ist daher anzunehmen, daß das Praealbumin fast ausschließlich im Bereich der Ventrikelräume in den Liquor gelangt (Weisner '78). Der im Vergleich zum Albumin deutlich geringere Konzentrationsgradient zwischen Liquor und Serum spricht gegen das Vorliegen eines rein passiven Filtrationsmechanismus, wie er für andere Proteine angenommen wird (Felgenhauer '73). Möglich wäre dagegen entweder eine carriervermittelte Passage im Sinne der erleichterten Diffusion oder eine Synthese des Praealbumins im ZNS (Weisner '78).
Während Glasner ('75 und '76) und Link ('72) ein Ansteigen der Praealbuminkonzentration entsprechend zur Konzentration des Gesamteiweißes feststellten und eine Erhöhung der Praealbuminkonzentration als Hinweis auf eine Schrankenstörung betrachten, konnte Weisner ('78) keinen Zusammenhang zwischen der Konzentration von Praealbumin und Albumin nachweisen. Er stellt fest, daß die Praealbuminkonzentration nur durch extreme Schrankenstörungen zu beeinflussen sei und wertet sie als Indikator für Liquorproduktions- und Liquorzirkulationsstörungen.

4.4. Abhängigkeit der Eiweißwerte von Schrankenfunktion und Serumkonzentration

Im Normalkollektiv dieser Arbeit wurden Korrelationsanalysen zwischen der Liquor- und Serumkonzentration von Albumin bzw. IgG durchgeführt mit der Absicht, die im Folgenden beschriebene gemeinsame Wertung dieser Parameter zu

begründen. Bei der Prüfung der Verteilung der Meßwerte mit Hilfe von Wahrscheinlichkeitspapier wurden für alle vier Parameter Normalverteilungen gefunden. Für das Albumin ergab sich ein Korrelationskoeffizient (Pearson) von 0,20, für das IgG von 0,25. Beide Zusammenhänge erreichten keine statistische Signifikanz ($P < 0,05$). Weisner ('78) fand an einem größeren Kollektiv nur für das IgG einen signifikanten Zusammenhang.

Dagegen wurde bei der Korrelation der Liquorwerte von Albumin und IgG im Normalkollektiv ein stark positiver Zusammenhang gefunden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,79, der Zusammenhang war signifikant für $P < 0,001$.

Deutlich zeigte sich der Einfluß der Serumproteinkonzentration auf die Liquorkonzentration bei der Korrelation der Liquor-Serum-Konzentrationsgradienten von Albumin und IgG. Gegenüber der alleinigen Korrelation der Liquorwerte ergab sich ein deutlich höherer Korrelationskoeffizient mit $r = 0,94$ ($P < 0,00001$).

Diese Befunde zeigen, daß trotz fehlender Signifikanz - wohl aufgrund der geringen Fallzahl - ein Zusammenhang besteht zwischen Serum- und Liquorkonzentration von Albumin bzw. IgG. Dabei kann die relativ geringe Ausprägung des Zusammenhangs dadurch erklärt werden, daß auch im Normalkollektiv die Schrankenfunktion von Person zu Person stark variiert. Diese scheint einen weitaus stärkeren Einfluß auf die Proteinkonzentration im Liquor zu haben als die Serumkonzentration, was aus der hochsignifikanten Korrelation zwischen Albumin und IgG im Liquor geschlossen werden kann.

4.5. Approximative Bestimmung der intracerebral gebildeten IgG-Menge

Ausgehend von diesen Befunden und der klinischen Bedeutung des Nachweises einer intracerebralen IgG-Produktion wurden drei in der Literatur vorgeschlagene Methoden, die als Bezugsgröße das Albumin benutzen, überprüft:

1. Die starke Korrelation von Albumin und IgG beim Normalkollektiv begründet eine gemeinsame Wertung dieser Parameter. Die einfachste Form stellt der von Tourtellotte 1970 vorgeschlagene Quotient dar.

$$\text{IgG-Quotient} = \frac{\text{IgG}}{\text{Albumin}}$$

2. Als Weiterentwicklung dieses Quotienten wurde von Delpech und Lichtblau ('72) unter Berücksichtigung der jeweiligen Serumkonzentration der sogenannte IgG-Index vorgeschlagen (L = Liquor, S = Serum).

$$\text{IgG-Index} = \frac{\frac{\text{L-IgG}}{\text{S-IgG}}}{\frac{\text{L-Albumin}}{\text{S-Albumin}}} = \frac{\text{L-IgG} \times \text{S-Albumin}}{\text{S-IgG} \times \text{L-Albumin}}$$

Der Quotient L-Albumin / S-Albumin wird als Maß für den Zustand der Blut-Hirn-Schranke betrachtet. Dazu in Beziehung gesetzt wird der Konzentrationsgradient des IgG zwischen Liquor und Serum.

3. Schließlich gab Tourtellotte 1978 eine Formel an, mit deren Hilfe es möglich sein soll, die täglich im ZNS synthetisierte Menge an IgG in Milligramm zu bestimmen:

$$\text{De Novo ZNS-IgG-Synthese} = \left[\left(\text{L-IgG} - \frac{\text{S-IgG}}{369}\right) - \left(\text{L-Albumin} - \frac{\text{S-Albumin}}{230}\right)\left(\frac{\text{S-IgG}}{\text{S-Albumin}}\right) \times 0{,}43\right] \times 5$$

4.6. Vergleich der verschiedenen Methoden

Zunächst wurden für die drei Methoden Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2$ SA) ermittelt.

Tab. 2: Normalbereiche (n = 60) für die verschiedenen Methoden zur Bestimmung einer intrathekalen Immunreaktion.

Methode	Normalbereich	andere Autoren
IgG-Quotient	0,06 - 0,16	Eickhoff: < 0,22
IgG-Index	0,4 - 0,6	Link: < 0,58; Ollson: < 0,66
ZNS-IgG-Synthese	< 0,0 mg	Tourtellotte: < 3,3 mg
z. Vgl. IgG (Liquor)	5 - 37 mg/l	

Um einen Eindruck von der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Verfahren bezüglich entzündlicher Erkrankungen zu gewinnen wurde die prozentuale Häufigkeit pathologischer Werte bei verschiedenen Krankheitsbildern ermittelt.

Tab. 3: Häufigkeit pathologischer Werte bei verschiedenen Krankheitsbildern. Zahl der Fälle in Klammern.

	Encephalomyelitis diss (50)	Meningoencephalitiden (22)	Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden (26)	andere Diagnosen (175)
IgG-Quotient	78 %	63 %	50 %	24 %
IgG-Index	87 %	63 %	50 %	16 %
ZNS-IgG-Synthese	87 %	68 %	50 %	33 %
IgG (Liquor)	71 %	78 %	50 %	29 %

Aus dieser Darstellung geht hervor, daß der IgG-Index im Vergleich zu den anderen Methoden eine bessere Möglichkeit bietet, um zwischen entzündlichen und nicht entzündlichen Er-

krankungen zu unterscheiden. Für die Anwendung dieser Methode spricht außerdem ihre Unkompliziertheit.
Um die Leistungsfähigkeit des IgG-Index noch weiter zu dokumentieren wurden neun Fälle, bei denen es während der Lumbalpunktion zu artefiziellen Blutungen mit Auftreten von Granulozyten im Differentialzellbild gekommen war sowie ein Fall mit Subarachnoidalblutung untersucht. In diesen Fällen wäre zu erwarten, daß der IgG-Index nicht erhöht ist, wenn nicht zusätzlich eine intracerebrale IgG-Bildung vorliegt.

Tab. 4: Liquorproben nach artefizieller Blutung: Beeinflussung der Werte. Erhöhte Werte unterstrichen.

Nr.	Diagnose	Albumin (mg/l)	IgG (mg/l)	IgG/Alb.	IgG-Index	ZNS-IgG-Synth.(mg)
Gruppe 1						
41	Diskusprotr.	408	63	0,15	0,59	3,6
100	Diskusprotr.	488	65	0,13	0,57	3,4
105	Polyneuropathie	271	50	0,18	0,54	-0,3
142	Myelopathie	271	31	0,11	0,51	-2,3
193	Diskusprotr.	480	54	0,11	0,58	3,7
199	Parkinson-Syndr.	400	50	0,12	0,49	-1,8
237	Diskusprotr.	690	56	0,08	0,29	-19,0
Gruppe 2						
65	Encephalitis	857	471	0,55	1,4	158
343	malignes Gliom	372	164	0,44	1,8	57
Gruppe 3						
87	Subarachnoidal-blutung	1700	171	0,10	0,31	-36

In Gruppe 1 handelt es sich bei Betrachtung der Diagnosen um Patienten, bei denen eine IgG-Produktion innerhalb der Liquorräume primär nicht zu erwarten ist. Es lagen - durch die artefizielle Blutung, wie anzunehmen ist - zum Teil aus-

geprägte Erhöhungen des Albumins und des IgG vor. Trotzdem war der IgG-Index in keinem der Fälle pathologisch erhöht. Dagegen zeigte der IgG-Quotient in einem Fall, Tourtellottes Gleichung sogar in 3 von 7 Fällen einen pathologischen Wert.
Die beiden Fälle der Gruppe 2 machen dagegen bei Betrachtung der Diagnosen deutlich, daß trotz artefizieller Blutung bei einer deutlichen Erhöhung des IgG-Index auf eine intracerebrale Immunreaktion geschlossen werden kann.
Bei dem Patienten mit Subarachnoidalblutung, bei dem hohe Werte für Albumin und IgG vorlagen, wies der IgG-Index erwartungsgemäß keine Erhöhung auf.
Zusammenfassend kann aufgrund dieser Ergebnisse ausgesagt werden, daß der IgG-Index eine gute und einfache Möglichkeit darstellt, um rechnerisch eine IgG-Synthese innerhalb des ZNS nachzuweisen. Deshalb wird der IgG-Index in der vorliegenden Arbeit weiterverwendet werden. Eine zusätzlich zu einer intracerebralen Immunreaktion vorliegende Hirnschrankenstörung kann nur durch gleichzeitige Betrachtung der Albuminkonzentration oder des Albumin-Quotienten festgestellt werden.

4.7. Graphisches Auswerteschema

Um die Auswertung von Liquorbefunden in der klinischen Praxis anschaulicher zu gestalten wird in Abwandlung der Verfahren von Ganrot und Laurell ('74) und Reiber ('80) ein graphisches Auswerteschema angegeben. Dabei werden die Liquor-Serum-Quotienten für Albumin und IgG in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen.

Abb. 2

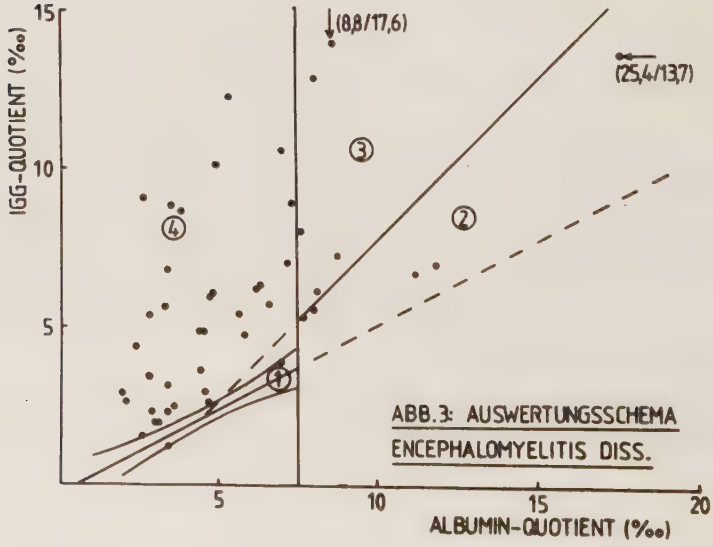
Bereiche des Auswertungsschemas:
Bereich 1: Normalbereich
Bereich 2: Schrankenstörung, zusätzliche intracerebrale Immunreaktion möglich
Bereich 3: Schrankenstörung und intracerebrale Immunreaktion
Bereich 4: intracerebrale Immunreaktion

Zwischen den beiden Hyperbeln, die den Normalbereich (1) mit der Regressionsgerade umschließen, sind 95 % der Normalwerte des untersuchten Kollektivs enthalten (Kreiszig '79). Höhere Werte als 7,5 Promille ($\bar{x}$ + 2 SA) für den Albumin-Quotienten entsprechen einer Störung der Blut-Hirn-Schranke (2;3). Geht man von der Annahme aus, daß bei sehr starken Schrankenstörungen (Extremfall: Blutung) die Molekularfilterfunktion der Blut-Hirn-Schranke verlorengeht und die verschiedenen Serumproteine trotz ihrer unterschiedlichen Molekülradien in relativ gleichen Mengen die Hirnschranke passieren können, so muß die Grenze des entsprechenden Bereichs eine Gerade mit einem Winkel von 45 Grad darstellen. In Anlehnung an Reiber ('80) wird der Ursprung dieser Gerade in das Zentrum des Normalbereichs gelegt. Reiber wies in einem Experiment nach, daß bei Zugabe verschiedener Mengen von Serum zu einer Liquorprobe sich die Quotientenwerte auf dieser 45-Grad-Linie verändern. Eine zusätzlich zu einer proportionalen Schrankenstörung vorliegende intracerebrale IgG-Produktion ist jedoch in Bereich 2 nicht auszuschließen. Bei Wertepaaren im Bereich 3 muß dagegen von einer zusätzlichen intracerebralen IgG-Synthese ausgegangen werden. Bei Werten im Bereich 4 liegt eine intracerebrale Immunreaktion ohne gleichzeitige Schrankenstörung vor.
Der Vorteil dieses Schemas liegt darin, daß eine Einordnung des Liquorbefunds auf einen Blick möglich ist. Auch

ist die Methode vom theoretischen Standpunkt betrachtet befriedigender als die oben beschriebenen Methoden. Nachteilig wirkt sich aus, daß im Bereich 2 keine eindeutige Differenzierung zwischen reiner Schrankenstörung und Schrankenstörung mit zusätzlicher IgG-Bildung möglich ist.

Um die Arbeit mit diesem Schema am Beispiel der Encephalomyelitis disseminata zu erläutern sind in Abb. 3 die Werte für die Liquor-Serum-Quotienten von Albumin und IgG für 46 Patienten mit dieser Diagnose gegeneinander aufgetragen. Es ist ersichtlich, daß der größte Teil der Wertepaare in den Bereichen 3 und 4 liegt, also in Bereichen, die eine intracerebrale Immunglobulinbildung anzeigen.

Abb. 3



5. ERGEBNISSE

5.1. Normalkollektiv

5.1.1. Normalbereiche

Durch Auswertung der Liquorbefunde der 60 "Normalpersonen" wurden Normalbereiche ($\bar{x} \pm 2$ SA) für nephelometrisch gemessene IgG- und Albuminkonzentrationen in Liquor und Serum, sowie für den Albumin-Quotient und den IgG-Index bestimmt. Mit Hilfe von Wahrscheinlichkeitspapier wurde zuvor nachgewiesen, daß die jeweiligen Parameter annähernd Normalverteilungen aufwiesen.

Tab. 5: Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SA) und Normbereiche der verschiedenen Eiweißwerte

	$\bar{x}$	SA	Normbereich ($\bar{x} \pm 2$ SA)	Zahl der Fälle
Albumin (Liquor)	192 mg/l	66 mg/l	60-330 mg/l	60
Albumin-Quotient	4,5 ‰	1,5 ‰	1,5-7,5 ‰	60
IgG (Liquor)	21 mg/l	8 mg/l	5-37 mg/l	60
IgG-Index	0,48	0,053	0,4-0,6	60
Praealbumin (Liquor)	15,8 mg/l	2,8 mg/l	13-18,5 mg/l	20
Albumin (Serum)	45,3 g/l	5,5 g/l	34,3-56,3 g/l	60
IgG (Serum)	10,6 g/l	2,3 g/l	6,0-15,2 g/l	60

5.1.2. Altersabhängigkeit

Die Ergebnisse der Korrellationsanalyse zwischen Alter und Eiweißkonzentrationen, IgG-Index und Albumin-Quotient zeigt Tab. 6. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde für das Praealbumin keine Korrellationsanalyse durchgeführt.

Tab. 6: Altersabhängigkeit (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson)

	r	Signifikanz (P < 0,01)
Albumin (Liquor)	0,079	-
Albumin-Quotient	0,31	-
IgG (Liquor)	0,14	-
IgG-Index	-0,09	-

Es konnte keine signifikante Korrelation der Eiweißwerte mit dem Alter festgestellt werden. Der Albuminquotient wies eine deutlich stärkere Korrelation mit dem Alter auf als die Albuminkonzentration, für den IgG-Index ergab sich eine leicht negative Korrelation.

5.1.3. Geschlechtsabhängigkeit

Die geschlechtsgetrennten Mittelwerte der verschiedenen Eiweißparameter wurden auf Unterschiede geprüft (Wilcoxon-Whitney-Mann-Test). Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede für das Albumin und den Albumin-Quotienten.

Tab. 7: Geschlechtsabhängigkeit : Mittelwerte (Angaben in mg/l für Albumin und IgG, für den Albumin-Quotienten in Promille.

	männlich (n = 26)	weiblich (n = 34)	Signifikanz (P < 0,01)
Albumin (Liquor)	215	174	+
Albumin-Quotient	5,1	4,0	+
IgG (Liquor)	24	19	-
IgG-Index	0,48	0,49	-

5.2. Diagnostische Bedeutung der Eiweißwerte im Vergleich zu anderen Laborparametern

Um Aussagen über Veränderungen der Eiweißwerte bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern machen zu können wurden die Mittelwerte der ermittelten Eiweißparameter für die verschiedenen Diagnosegruppen errechnet. Dabei wurden ausschließlich Liquores von Erstpunktionen ausgewertet. Liquorproben mit deutlicher artefizieller Blutbeimengung wurden nicht berücksichtigt. Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der jeweiligen Krankheitsbilder und des Normalkollektivs wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Whitney-Mann-Tests auf Signifikanz ($P < 0{,}01$) geprüft (+ bzw. -).

Tab. 8: Mittelwerte der Eiweißkonzentrationen bei verschiedenen Diagnosegruppen. Angaben für IgG und Albumin in mg/l, für den Albumin-Quotienten in Promille.

	Albumin	Albumin-Quot.	IgG	IgG-Index
Normalkollektiv (60)	192	4,5	21	0,48
Diskusprotrusionen (64)	282 +	6,2 +	39 +	0,59 -
cerebr. Neoplasmen (13)	268 -	6,1 -	43 -	0,62 -
spinale Neoplasmen (5)	582 +	12,7 +	299 +	0,88 -
Meningoencephalitiden(22)	315 +	7,3 +	101 +	1,45 +
Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden (26)	326 -	7,7 -	65 +	0,93 +
chronische Encephalomyelitiden (13)	218 -	5,2 -	32 -	0,58 -
Encephalomyelitis disseminata (50)	257 -	5,8 -	67 +	1,15 +
Durchblutungsstörg. (33)	219 -	5,1 -	29 +	0,56 -
Polyneuropathien (11)	172 -	5,2 -	32 -	0,58 -
degenerative Erkrank.(17)	181 -	4,8 -	23 -	0,49 -

Signifikant erhöhte Mittelwerte für Albumin und den Albumin-Quotienten wurden bei raumfordernden Prozessen im Bereich des Spinalkanals im Sinne von Neoplasmen und Diskusprotrusionen und bei akuten, abakteriellen Meningoencephalitiden und Myelitiden gefunden. Ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte für diese Parameter wurde auch in der Gruppe der Neuritiden, Polyneuritiden und Radikulitiden errechnet, der jedoch aufgrund der Verteilung keine Signifikanz erreichte. Bezüglich der IgG-Mittelwerte wurden in 6 von 10 untersuchten Krankheitsgruppen signifikant höhere Werte als im Normalkollektiv gefunden, bei drei weiteren Diagnosegruppen lagen deutlich erhöhte Werte vor, die jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichten. Ein unauffälliges Verhalten des IgG-Mittelwerts wurde lediglich für die Gruppe der degenerativen Erkrankungen festgestellt. Dagegen war der Mittelwert des IgG-Index nur bei den akut entzündlichen Erkrankungen und der Encephalomyelitis disseminata erhöht. In Tab. 9 wurde die Prozentzahl pathologisch erhöhter Werte bezogen auf die verschiedenen Krankheitsgruppen für die oben erwähnten Variablen tabellarisch in Beziehung gesetzt zu anderen Laborparametern wie Gesamteiweiß, Gammaglobulinfraktion, Zellzahl und Zellbild. Die oberen Grenzen des Normalbereichs ($\bar{x}$ + 2 SA) für Gesamteiweiß und Gammaglobulin wurden anhand desselben Normalkollektivs gewonnen wie die Normalwerte für Albumin und IgG, sodaß die jeweiligen Prozentzahlen direkt miteinander vergleichbar sind. Bei der Auswertung des Zellbilds wurden nur deutliche zelluläre Reaktionen berücksichtigt. Relationsverschiebungen wurden nicht als pathologische Befunde gewertet. Es wurden nur rein monozytäre Reaktionen als solche eingestuft, nicht berücksichtigt wurden Begleitmonozytosen bei lymphozytärer Reaktion.

Tab. 9: Pathologisch erhöhte Liquorwerte bei verschiedenen Diagnosegruppen. Angaben in Prozent. Zahl der Fälle in Klammern (R = Reaktion).

	Gesamteiweiß >400 mg/l	Albumin	Albumin-Quot.	γ-Globuline >12 %	IgG	IgG-Index
Normalkollektiv (60)	0	5	4	2	2	2
Diskusprotrusionen (64)	23	23	25	19	33	9
cerebr. Neoplasmen (13)	23	31	15	9	46	31
spinale Neoplasmen (5)	100	60	80	20	100	40
Meningoencephalitiden (22)	39	30	37	61	78	63
Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden (26)	31	19	19	46	50	50
chron. Encephalomyelitiden (13)	8	8	8	8	16	25
Encephalomyelitis diss.(50)	20	27	23	62	71	87
Durchblutungsstörungen (33)	6	6	6	6	12	20
Polyneuropathien (11)	0	8	8	17	30	28
degenerative Erkrankg. (17)	0	6	6	6	12	6

	Zellzahl >4/mm³	monozytäre R.	lymphozytäre R. ohne Plasmaz.	lymphoplasmazelluläre R.	lymphomonozytäre R.	Granulozyten
Normalkollektiv	0	8	2	0	4	0
Diskusprotrusionen	20	14	5	5	3	2
cerebr. Neoplasmen	31	25	17	8	0	0
spinale Neoplasmen	40	0	20	0	20	0
Meningoencephalitiden	83	4	17	44	22	9
Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden	38	8	12	15	19	4
chron. Encephalomyelitiden	23	14	0	0	0	0
Encephalomyelitis diss.	67	2	12	68	5	0
Durchblutungsstörungen	12	12	18	0	3	6
Polyneuropathien	0	8	0	0	0	0
degenerative Erkrankg.	6	22	0	0	0	0

Erhöhungen des Gesamteiweißes, des Albumins und des Albumin-Quotienten wurden häufig festgestellt bei Neoplasmen, vor allem bei Neoplasmen im Spinalbereich, ferner in etwa einem Drittel der Fälle bei akuten Meningoencephalitiden und Myelitiden und in der Gruppe der Neuritiden, Polyneuritiden und Radikulitiden. In einem Viertel der Fälle waren diese Parameter auch erhöht bei Diskusprotrusionen und der Encephalomyelitis disseminata. Ein hoher Prozentsatz pathologischer IgG-Werte fand sich bei fast allen Krankheitsbildern, vor allem bei Neoplasmen, akuten Entzündungen und der Encephalomyelitis disseminata. Bei den beiden letzteren Diagnosegruppen waren auch die γ-Globuline, der IgG-Index und die Zellzahl meist erhöht. Deutliche Veränderungen des Zellbilds fanden sich bei den Meningoencephalitiden in 96 % und bei der Encephalomyelitis disseminata in 87 %, wobei vor allem dem Auftreten von Plasmazellen (bei der MS in 68 % der Fälle) differentialdiagnostische Bedeutung zukommt.
Die Gruppe der Neuritiden, Polyneuritiden und Radikulitiden erwies sich als ausgesprochen heterogen, so daß eine weitere Aufschlüsselung der Diagnosen notwendig erschien.

Tab. 10: Absolute Häufigkeit pathologisch erhöhter Liquorwerte bei Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden. Zahl der Fälle in Klammern. (R = Reaktion)

	Polyneuroradikulitiden (11)	Hirnnervenneuritiden (9)	Polyneuritiden (3)	Retrobulbärneuritiden (3)
Gesamteiweiß	6	1	0	0
Albumin	4	1	0	0
IgG	9	1	0	2
IgG-Index	8	1	0	2
Zellzahl	5	2	1	3
lymphozytäre R.	2	0	0	0
lymphoplasmazelluläre R.	3	0	0	2

Aus Tab. 10 geht hervor, daß Veränderungen der Liquorparameter praktisch nur bei Polyneuritiden mit Wurzelbeteiligung und bei Retrobulbärneuritiden auftraten, nicht jedoch bei Hirnnervenneuritiden und akuten Polyneuritiden ohne Wurzelbeteiligung.

5.3. Encephalomyelitis disseminata: Liquoreiweiß und klinische Daten

Anhand von 50 Fällen mit der Diagnose Encephalomyelitis disseminata wurden die Beziehungen zwischen klinischen Daten und Liquoreiweiß untersucht. Dabei handelte es sich um 36 Erkrankte mit schubweiser Verlaufsform und 13 Erkrankte mit chronisch-progredientem Verlauf. In einem Fall war die Verlaufsform nicht eindeutig festzulegen.

5.3.1. Abhängigkeit von der Verlaufsform

Die Mittelwerte der Eiweißparameter bei den beiden Verlaufsformen zeigt Tab. 11.

Tab. 11:

	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quotient (‰)
schubförmig	68,4	1,22	260	5,70
chron.-progredient	63,8	0,97	255	5,95

Die Werte für IgG und deutlicher für den IgG-Index lagen bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen niedriger als bei den schubförmigen Verlaufsformen, während sich für die Albuminkonzentration kein Unterschied feststellen ließ.

5.3.2. Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Die Mittelwerte der Eiweißkonzentrationen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zeigt Tab. 12 für die schubförmigen und Tab. 13 für die chronisch-progredienten Verlaufsformen.

Tab. 12: schubförmige Verlaufsform (Zahl der Fälle in Klammern)

Erkrankungsdauer	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot.(‰)
0 - 1 Monat (3)	70,3	0,66	439	11,2
1 Mo - 2 Jahre (15)	75,3	1,55	261	5,3
3 - 5 Jahre (11)	64,1	1,46	236	5,1
über 5 Jahre (6)	46,7	0,91	187	4,2

Tab. 13: chronisch-progrediente Verlaufsform

Erkrankungsdauer	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot.(‰)
0 - 5 Jahre (7)	54,7	0,82	268	6,4
über 5 Jahre (6)	74,3	1,16	239	5,5

Auffallend ist, daß bei der schubförmigen Verlaufsform die Mittelwerte aller gemessenen Parameter mit längerem Verlauf abfielen, während bei der chronisch-progredienten Verlaufsform nur die Albuminkonzentration einen mäßigen Abfall zeigte und die Mittelwerte für IgG und IgG-Index bei längerem Verlauf anstiegen. Bei den schubförmigen Verlaufsformen konnte eine Erhöhung des IgG-Index erst einen Monat nach Erkrankungsbeginn festgestellt werden.

5.3.3. Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Schubbeginn und Punktion

Bei den Patienten mit schubförmiger Verlaufsform wurde der Zeitabstand zwischen Beginn des Schubs und Punktion in Beziehung zum Eiweißbild gesetzt.

Tab. 14:

Abstand zwischen Schubbeginn und Punktion	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot.(‰)
0 - 2 Wochen (14)	62	1,19	187	3,6
2 - 4 Wochen (10)	75	1,09	299	8,3
über 4 Wochen (7)	65	1,30	347	6,4

Die Mittelwerte für Albumin und den Albumin-Quotienten stiegen bei einem Intervall zwischen Schubbeginn und Punktion, das länger als 2 Wochen war, deutlich an, während sie bei der Gruppe mit kürzerem Intervall den Mittelwerten des Normalkollektivs entsprachen. Bei keinem der Patienten mit kürzerem Intervall war ein auffälliger Albuminwert zu vermerken, während bei Patienten mit längerem Intervall die Albuminkonzentration in einem Drittel der Fälle erhöht war.

5.3.4. Abhängigkeit vom Lebensalter

Das Alter der Patienten in Relation zu den Eiweißwerten ist in Tab. 15 aufgetragen. Es konnte kein deutlicher Zusammenhang zwischen diesen Variablen festgestellt werden.

Tab. 15: Eiweißwerte und Lebensalter bei der MS.

Alter	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot.(‰)
11-20 (6)	73	1,0	385	9,1
21-30 (13)	68	1,34	215	8,5
31-40 (14)	58	1,27	200	4,3
41-50 (11)	65	0,77	299	6,4
51-60 (6)	83	1,23	285	7,3

5.3.5. Abhängigkeit vom Geschlecht

Beim Vergleich der untersuchten Eiweißparameter für beide Geschlechter ergaben sich hochsignifikant ($P < 0,0001$) höhere Mittelwerte für Männer bezüglich des Albumins und des Albumin-Quotienten.

Tab. 16:

Geschlecht	IgG (mg/l)	IgG-Index	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot. (‰)
männlich (25)	74	1,12	309	7,1
weiblich (25)	60	1,24	208	4,4

In der Gruppe der weiblichen Patienten wurde ein pathologisch erhöhter Albumin-Quotient in 9 % der Fälle, in der Gruppe der männlichen Patienten in 36 % der Fälle festgestellt.

5.4. Zusammenhang von Zellbild und Liquoreiweiß

Um die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten bestimmter zellulärer Reaktionen und den in dieser Arbeit untersuchten Eiweißparametern darzustellen, wurden für die einzelnen zellulären Reaktionen die Mittelwerte der Albumin- und IgG-Konzentrationen, des IgG-Index und des Albumin-Quotienten berechnet. Bei den untersuchten Liquores handelt es sich ausschließlich um Erstpunktionen. Nicht berücksichtigt wurden Liquorproben mit Blutbeimengung.

Tab. 17: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) der untersuchten Eiweißparameter bei verschiedenen zellulären Reaktionen (R = Reaktion)

Zellbild	Albumin (mg/l)	Albumin-Quot.(‰)	IgG (mg/l)	IgG-Index
unauffälliges Zellbild (n=79)	236 (105)	4,9 (2,1)	30 (15)	0,50 (0,11)
rein lymphozytäre R. (n=18)	319 (145)	7,3 (3,4)	41 (21)	0,63 (0,19)
lymphoplasmazelluläre R. (n=45)	257 (150)	5,7 (3,9)	74 (47)	1,34 (0,94)
monozytäre R. (n=27)	264 (116)	6,3 (3,1)	50 (44)	0,69 (0,45)
Makrophagen, mehrere (n=25)	334 (318)	9,7 (13,5)	52 (42)	0,74 (0,42)
lymphomonozytäre R. (n=22)	301 (246)	6,8 (5,4)	78 (67)	1,14 (1,49)

Aus Tab. 17 wird ersichtlich, daß ein unauffälliges Zellbild in der Regel mit unauffälligen Eiweißwerten verbunden war. Die höchsten Mittelwerte für Albumin und Albumin-Quotient wurden bei Auftreten von Makrophagen in größerer Menge festgestellt. Deutlich erhöhte Werte wurden auch für

die rein lymphozytäre und die lymphomonozytäre Reaktion errechnet, während die monozytäre und die lymphoplasmazelluläre Reaktion nur einen geringen Anstieg der Mittelwerte für Albumin und den Albumin-Quotienten aufwiesen. IgG und IgG-Index waren am deutlichsten erhöht bei der lymphoplasmazellulären und der lymphomonozytären Reaktion, während die rein lymphozytäre Reaktion niedrigere Mittelwerte aufwies als die monozytäre Reaktion.
Der Zusammenhang zwischen lymphozytärer bzw. lymphoplasmazellulärer Reaktion und intracerebraler IgG-Synthese bei verschiedenen Krankheitsbildern ist in Abb. 4 dargestellt.

Abb. 4
Prozentzahlen erhöhter IgG- (nicht schraffiert) und IgG-Index-Werte (schraffiert) bei lymphozytärer Reaktion.
Zahl der Fälle in Klammern.

Bei Betrachtung von Abb. 4 fällt auf, daß bei den entzündlichen Krankheitsbildern eine lymphozytäre bzw. lymphoplasmazelluläre Reaktion in einem hohen Prozentsatz der Fälle mit einem pathologisch erhöhten Wert für IgG und IgG-Index verbunden war, während bei den nicht entzündlichen Krankheitsbildern das IgG und vor allem der IgG-Index sehr viel seltener erhöht waren.

5.5. Praealbumin

5.5.1. Abhängigkeit von der Albuminkonzentration

Bei den 20 "Normalpersonen", bei denen Praealbumin im Liquor bestimmt wurde, ergab eine Korrelationsanalyse zwischen Praealbumin und Albumin einen Korrelationskoeffizienten von 0,15. Die gegenseitige Abhängigkeit war nicht

signifikant für $P < 0,1$.
Bei den Patientengruppen wurde eine Praealbuminerhöhung nur in 11 von 26 Fällen mit erhöhtem Albuminwert festgestellt.

5.5.2. Praealbuminkonzentrationen bei verschiedenen Krankheitsbildern

Bei 100 Patienten wurden Praealbuminbestimmungen durchgeführt. Die Zahl der pathologisch erhöhten Praealbuminwerte und die Mediane für die einzelnen Diagnosegruppen sind Tab. 17 zu entnehmen.

Tab. 17: Praealbuminwerte bei verschiedenen Diagnosen.

	Zahl der Fälle	Zahl erhöhter Werte	Median (mg/l)
Normalkollektiv	20	0	16,0
Diskusprotrusionen	16	2	16,3
Neoplasmen	5	2	18,0
Meningoencephalitiden	6	2	17,0
Hirnabszesse	2	2	21,3
Polyneuroradikulitiden	2	2	22,0
Polyneuritiden	3	0	15,5
Encephalomyelitis diss.	12	3	17,5
Durchblutungsstörungen	10	0	17,0
Polyneuropathien	4	0	16,5
Anfallsleiden	3	0	17,0
Degenerative Erkrankg.	3	1	16,0
Andere Diagnosen	14	4	-

Pathologisch erhöhte Praealbuminkonzentrationen wurden fast ausschließlich bei raumfordernden und entzündlichen Prozessen im Bereich des ZNS gefunden. Die vier Patienten

mit pathologischen Werten in der Gruppe "andere Diagnosen" litten an folgenden Krankheitsbildern: Chronische Polymyositis, progrediente Tetraspastik, Zustand nach Ependymom und Shunt und ungeklärte Rippenschmerzen bei Morbus Boeck. Eine erniedrigte Praealbuminkonzentration wurde bei je einem Fall mit der Diagnose "spastische Paraparese" und "Bandscheibenprotrusion" gemessen.

6. DISKUSSION

6.1. Methode

Die Zuverlässigkeit der Meßergebnisse der kinetischen Nephelometrie bezüglich ihrer Richtigkeit wurde von anderen Autoren hinreichend belegt (Sternberg '77, Derry '78, Träxler '78, Weisner und Kauerz '79). Die in dieser Arbeit ermittelten Variabilitätskoeffizienten sprechen für eine gute Präzision der Methode.
Der Vorteil der kinetischen Nephelometrie liegt vor allem darin, daß im Vergleich zu anderen Methoden ein minimaler Zeitaufwand (1-2 Minuten pro Analyse) notwendig ist. Konstante Trübungen im Reaktionsgemisch können das Meßergebnis nicht verfälschen, eine Blindwertbestimmung ist nicht notwendig.
Die untere Grenze des Meßbereichs liegt für die kinetische Nephelometrie höher als für die Endpunktnephelometrie. Bei Konzentrationen, die geringer als 10 mg/l sind, erfolgt die Messung in einem flacheren Bereich der Eichkurve, so daß ungenaue Werte resultieren. Die Konzentrationen von Albumin und Praealbumin im lumbalen Liquor können problemlos erfaßt werden, während IgG-Konzentrationen unter 10 mg/l selten vorkommen (Weisner und Kauerz '79). Da jedoch für die Diagnostik niedrige IgG-Konzentrationen keine wesentliche Rolle spielen, kann dieser Nachteil für den Routinebetrieb in Kauf genommen werden. Andererseits ist mit demselben Gerät eine Messung niedrigerer Konzentrationen mit der Endpunktmethode möglich.
Ein grundsätzliches Problem der Nephelometrie besteht darin, daß bei Antigen-Überschuß, also auf dem absteigenden Ast der "Heidelberger-Kurve", fälschlicherweise eine zu geringe Streuung gemessen wird (Träxler '78, Sternberg '77). Im Falle der automatisierten Bestimmung (IgG,

Albumin) wird die Möglichkeit einer solchen Situation vom Mikroprozessor anhand eingespeister Grenzbedingungen erkannt. Dagegen muß beim "Manual-Mode-Program" (Praealbumin) prinzipiell bei jedem Meßwert überprüft werden, ob er bei Antigenüberschuß bestimmt wurde. Nach Ablauf der Reaktion wird Antikörper zugegeben, der bei Antigenüberschuß zu einer neuerlichen Zunahme der Streuung führt.

6.2. Klinische Untersuchungen

6.2.1. Normalkollektiv

Normalbereiche für Eiweißfraktionen im Liquor variieren von Autor zu Autor stark. Dies ist bedingt durch unterschiedliche Bestimmungsmethoden, verschiedene Auswahlkriterien des Normalkollektivs, möglicherweise auch durch geographische, rassische und andere Unterschiede. Deshalb besteht für jedes Laboratorium die Notwendigkeit, eigene Normalbereiche zu bestimmen. Die in Tab. 5 angegebenen Normalwerte stimmen mit Ausnahme des Praealbumins gut mit den von Weisner und Kauerz 1979 angegebenen Normalbereichen für die kinetische Nephelometrie überein. Sie liegen für das IgG etwas höher als frühere, mit anderer Methoden gewonnene Normalbereiche (Delank '69, Blomqvist '70, Glasner '73). Der Normalbereich für Praealbumin besitzt eine geringere Ausdehnung als der von Weisner und Kauerz ('79) angegebene Normalbereich, der Konzentrationen zwischen 11 und 23 mg/l einschließt.
Eine Altersabhängigkeit der Eiweißkonzentration im Liquor wurde in der Literatur beschrieben (Mertin '71, Jung '73, Bernhardt et al. '78). In unserem Normalkollektiv konnte keine signifikante Altersabhängigkeit der untersuchten Pa-

rameter nachgewiesen werden. Da auch andere Autoren nur eine gering ausgeprägte Korrelation beschrieben haben, erscheint eine Berücksichtigung des Alters bei der Wertung von Eiweißbefunden (Bernhardt et al. '78) nicht notwendig (Mertin '71, Jung '73).
Eine signifikante Abhängigkeit vom Geschlecht fand sich für die Albuminkonzentration und den Albumin-Quotienten. Über höhere Albumin- und Gesamteiweißkonzentrationen bei Männern wurde auch von anderen Autoren berichtet. In keiner Untersuchung wurde jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern festgestellt (Arnold '66, Mertin '71). In Anbetracht dieser Tatsache und des relativ kleinen in dieser Arbeit untersuchten Normalkollektivs werden keine geschlechtsgetrennten Normbereiche vorgeschlagen. Bei grenzwertigen Albuminkonzentrationen könnte die Berücksichtigung des Geschlechts jedoch eine diagnostische Hilfe bedeuten. Auch die IgG-Konzentration zeigte einen deutlich höheren Mittelwert bei Männern. Bei Betrachtung des IgG-Index, der für Männer und Frauen denselben Mittelwert aufwies, wird ersichtlich, daß dieser höhere IgG-Wert bei Männern allein auf eine stärkere Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen ist, wie dies schon der höhere Albuminmittelwert nahelegt.

6.2.2. Diagnostische Bedeutung der Eiweißwerte

6.2.2.1. Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität einer Labormethode für ein bestimmtes Krankheitsbild ist definiert als der Anteil pathologischer Laborwerte an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten dieser Diagnosegruppe.
Die Spezifität eines Laborwerts für ein bestimmtes Krank-

heitsbild ermöglicht eine Aussage darüber, wie spezifisch ein pathologischer Wert für dieses Krankheitsbild ist, oder - umgekehrt formuliert - wie häufig pathologische Werte bei anderen Krankheitsbildern auftreten.
Aus Tab. 8 ist ersichtlich, daß bei drei von zehn Krankheitsgruppen eine signifikante Erhöhung des Albumins im Liquor auftrat. Im Gegensatz dazu wurde für das IgG bei sechs Diagnosegruppen ein signifikant erhöhter Mittelwert errechnet, bei drei weiteren Krankheitsgruppen fand sich eine deutliche Vermehrung des IgG. Eine erhöhte IgG-Konzentration muß daher als relativ unspezifisches diagnostisches Kriterium betrachtet werden. Sie kann sowohl durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke als auch durch eine intrathekale Immunglobulinbildung zustande kommen. Sehr viel spezifischer als eine Erhöhung des IgG ist ein pathologischer IgG-Index als Zeichen für eine intracerebrale Antigen-Antikörper-Reaktion. Der IgG-Index war nur signifikant erhöht bei der Encephalomyelitis disseminata und bei akuten Entzündungen des ZNS.
Bei Betrachtung von Tab. 9 wird deutlich, daß pathologische Konzentrationen des Gesamteiweißes, des Albumins und des Albumin-Quotienten für alle Krankheitsbilder mit Ausnahme der spinalen Neoplasmen eine geringe Sensitivität und eine geringe Spezifität besitzen. Dies überrascht nicht, da bekannterweise bei den verschiedensten neurologischen Krankheitsbildern Schrankenstörungen auftreten können.
Eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität besitzt die Gammaglobulinfraktion der Elektrophorese, die erhöhte Werte zeigte bei der Encephalomyelitis disseminata, den akuten Entzündungen des ZNS und bei den Neuritiden, Polyneuritiden und Radikulitiden. Bei diesen Krankheitsbildern ergab die Bestimmung der absoluten IgG-Konzentration eine noch größere Zahl an pathologischen Befunden, wobei diese höhere Sensitivität für entzündliche Erkrankungen mit ei-

nem deutlichen Verlust an Spezifität verbunden war, wie aus den Prozentzahlen erhöhter Werte für die anderen Diagnosegruppen ersehen werden kann. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Gammaglobulinfraktion als Prozentwert des Gesamteiweißes weniger durch eine Schrankenstörung beeinflußt werden kann als die absolute IgG-Konzentration. Setzt man den IgG-Wert zum Albumin in Beziehung wie zum Beispiel im IgG-Index, so steigt die Spezifität wieder, während die Sensitivität für die Encephalomyelitis disseminata (87 %) beträchtlich höher wird.

6.2.2.2. Eiweißbefunde bei einzelnen Diagnosegruppen

6.2.2.2.1. Spinale Raumforderungen

Bei den Diskusprotrusionen und den spinalen Neoplasmen fand sich übereinstimmend eine signifikante Erhöhung von Albumin und IgG, während die Erhöhung des IgG-Index bei beiden Krankheitsgruppen keine Signifikanz erreichte. Dies läßt die Deutung zu, daß die erhöhten Werte in beiden Fällen hauptsächlich auf eine unspezifische Erhöhung des Gesamteiweißes zurückzuführen sind. Diese ist wahrscheinlich sowohl auf eine Zirkulationsstörung des Liquors als auch auf eine lokale Schrankenstörung im Bereich des Tumors zurückzuführen (Delank '65). Differentialdiagnostisch bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß die Eiweißerhöhung bei den Neoplasien deutlich größere Ausmaße aufwies und sehr viel häufiger auftrat als bei den Diskusprotrusionen, sodaß eine ausgeprägte Eiweißerhöhung im Liquor bei entsprechender Symptomatik eher als Hinweis auf ein Neoplasma als auf eine Diskusprotrusion gewertet werden kann. Dies ist ein Befund, der seit langem diagnostisch verwertet wird (Delank '69 und '71). Die deutliche Erhöhung des Mittelwerts für den IgG-Index bei den spinalen Neoplasmen ist wohl durch

lokale Begleitentzündungen bedingt (Delank '71).

6.2.2.2.2. Cerebrale Neoplasmen

Im Vergleich zu den spinalen Tumoren zeigten die Hirntumoren weniger häufig und ausgeprägt Eiweißerhöhungen, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß sie mit Ausnahme der Tumoren der hinteren Schädelgrube selten zu Liquorzirkulationsstörungen führen und häufig keine so enge Beziehung zu den Liquorräumen besitzen wie die spinalen Tumoren (Delank '65).

6.2.2.2.3. Akute abakterielle Meningoencephalitiden und Myelitiden

In dieser Krankheitsgruppe zeigte sich erwartungsgemäß ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte von Albumin, IgG und IgG-Index, ein Befund, der auf die Kombination einer Schrankenstörung mit einer intracerebralen Immunreaktion schließen läßt. Hinweise auf eine Schrankenstörung im Sinne eines erhöhten Albumin-Quotienten fanden sich in gut einem Drittel der Fälle, IgG war in 78 % der Fälle pathologisch, während der IgG-Index in 63 % der Fälle auf eine intracerebrale Immunglobulinbildung hinwies. Dies zeigt, daß ein Teil der erhöhten IgG-Werte auf eine Hirnschrankenstörung zurückzuführen ist.

6.2.2.2.4. Neuritiden, Polyneuritiden, Radikulitiden

Bei dieser Diagnosegruppe ergab sich eine signifikante Erhöhung des IgG und des IgG-Index bei zwar deutlich, aber nicht signifikant erhöhtem Albumin. Dabei zeigte sich die Erhöhung der Eiweißwerte fast ausschließlich bei den Polyneuroradikulitiden (Tab. 10). Dies über-

rascht nicht, da pathologische Liquorwerte natürlich ein entscheidendes Indiz für eine Wurzelbeteiligung sind. Bedeutungsvoller ist die Tatsache, daß in acht von elf Fällen mit der Diagnose Polyneuroradikulitis der IgG-Index zum Teil ausgeprägte Erhöhungen zeigte, während nur in vier Fällen Hinweise auf eine Schrankenstörung im Sinne einer erhöhten Albuminkonzentration vorlagen. Die beschriebenen Befunde sprechen für die Beteiligung einer Antigen-Antikörper-Reaktion an der Pathogenese der Polyneuroradikulitiden. Diese Theorie wird unter anderen von Link ('73) vertreten, der bei vier von zwölf Patienten mit Guillan-Barré-Syndrom relative IgG-Erhöhungen beschrieb. Laterre ('70) stellte bei 8 von 28 Patienten mit obiger Diagnose Veränderungen in der Gammaglobulinregion im Sinne von Gammaglobulinvermehrungen oder von oligoklonalen Banden fest. In der Gruppe der Hirnnervenneuritiden fand sich nur ein Fall mit ausgeprägten Liquoreiweißveränderungen und einem deutlichen Anstieg des IgG-Index.
Der Verdacht auf das Vorliegen einer Encephalomyelitis disseminata muß für die beiden Patienten mit Retrobulbärneuritis ausgesprochen werden, bei denen der IgG-Index erhöht war und Plasmazellen im Differentialzellbild gefunden wurden.

6.2.2.2.5. Chronische Encephalomyelitiden

Bei dieser Diagnosegruppe fanden sich nur selten Eiweißveränderungen im Liquor. In etwa einem Viertel der Fälle war der IgG-Index erhöht als Zeichen für eine intracerebrale Immunglobulinbildung.

6.2.2.2.6. Encephalomyelitis disseminata

Bei den 50 Patienten mit der Diagnose Encephalomyelitis disseminata wurde eine signifikante Erhöhung des IgG und des IgG-Index festgestellt. Eine pathologische IgG-Konzentration trat in 71 % der Fälle auf. Dieser Wert liegt niedriger als die Prozentzahlen, die von anderen Autoren angegeben wurden (Delank '71: 94 %; Eickhoff et al. '77: 79 %; Schliep und Felgenhauer '78: 80 %). Die Ursache dieser Differenz liegt möglicherweise in der Tatsache, daß die obere Grenze der verwendeten Normalbereiche bei den zitierten Autoren niedriger lag. Eine weit höhere Sensitivität zeigte der IgG-Index, der in 87 % der Fälle erhöht war. Ollson ('76) fand pathologische Werte für den IgG-Index in 88 % der MS-Fälle. Von den sechs Patienten unserer Untersuchung, bei denen der IgG-Index noch im Normbereich lag, waren zwei innerhalb von vier Wochen nach Krankheitsbeginn punktiert worden, sodaß mit einem Anstieg des IgG-Index noch nicht sicher gerechnet werden konnte (s. Kap. 6.2.3.2.). Bei weiteren drei Fällen lag der IgG-Index knapp unter der pathologischen Grenze. Geht man davon aus, daß das IgG hauptsächlich im Bereich der demyelinisierenden Plaques gebildet wird und über die Extrazellulärflüssigkeit in die Liquorräume gelangt (Tourtellotte '70), so ist die IgG-Konzentration im Liquor unter anderem abhängig vom Abstand der Plaques zu den Liquorräumen. Wahrscheinlich ist jedoch, daß bei einem Teil der Patienten die IgG-Produktion so geringe Ausmaße besitzt, daß sie nicht ausreicht, um eine pathologische Erhöhung des IgG-Index zu bewirken. Durch die beiden oben erläuterten Mechanismen wäre ein noch normaler IgG-Index bei einem kleinen Teil der Fälle erklärbar. Jedenfalls zeigt sich bei nur 13 % negativen Ergebnissen der Wert der Berechnung des IgG-Index bei der Encephalomyelitis

disseminata am deutlichsten.
In Übereinstimmung mit anderen Publikationen (Kolar '71, Weisner '78) entsprach der Mittelwert der Serum-IgG-Konzentration demjenigen des Normalkollektivs, nur in zwei Fällen fand sich eine leichte Erhöhung des Serumwerts. In knapp einem Viertel der Fälle wurde eine Erhöhung des Albumins im Liquor als Hinweis auf eine Hirnschrankenstörung beobachtet. Dieser Befund entspricht den Angaben anderer Autoren (Tourtellotte '70, Eickhoff et al. '77, Schliep und Felgenhauer '78). Es handelte sich hierbei jedoch ausschließlich um mäßig ausgeprägte Schrankenstörungen.

6.2.2.2.7. Cerebrale Durchblutungsstörungen

Die bei dieser Krankheitsgruppe festgestellte signifikante Erhöhung des IgG-Mittelwerts ist durch die Summation einer leicht erhöhten Schrankenpermeabilität und einer gelegentlich auftretenden leichten intrathekalen IgG-Bildung erklärbar. Es fand sich eine geringfügige Erhöhung des IgG-Index in einem Fünftel der Fälle. Laterre ('70) und Delank ('71) berichten über nur geringfügige und äußerst seltene IgG- bzw. Gammaglobulinerhöhungen bei cerebralen Gefäßprozessen ohne Blutung.

6.2.2.2.8. Polyneuropathien

Auffallend bei den metabolisch und toxisch bedingten Polyneuropathien ist ein im Vergleich zum völlig normalen Albuminmittelwert deutlich erhöhter Mittelwert für das IgG. Der IgG-Index zeigte bei drei von elf Fällen pathologische Werte. Weisner ('78) fand bei 82 Patienten mit Polyneuropathie sowohl einen erhöhten Mittelwert für das IgG als auch für das Albumin. Auch

andere Autoren berichten über leichte bis mittelgradige Schrankenstörungen bei Polyneuropathie (Delank '65, Schliep und Felgenhauer '78).

6.2.2.2.9. Degenerative Prozesse

Bei den degenerativen Prozessen fand sich keine auffällige Veränderung im Liquoreiweißbild. Dies entspricht den Ergebnissen von Delank ('69), Laterre ('70) und Weisner ('78).

6.2.3. Encephalomyelitis disseminata: Liquoreiweiß und klinische Daten

6.2.3.1. Abhängigkeit von der Verlaufsform

In Übereinstimmung mit Bauer ('58), der bei schubförmigen Verlaufsformen höhere Gammaglobulinwerte beschrieb als bei chronisch-progredienten Verlaufsformen, konnten in unserem Patientengut höhere Werte für das IgG und deutlicher für den IgG-Index bei den schubförmigen Verlaufsformen festgestellt werden. Laterre ('70) fand an einem großen Kollektiv keine unterschiedlichen Häufigkeiten von Gammaglobulinveränderungen für die beiden Verlaufsformen, während Blomquist ('70) über einen höheren IgG-Mittelwert bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen berichtete. Insgesamt muß daher festgestellt werden, daß bezüglich der beiden Verlaufsformen der Encephalomyelitis disseminata bisher keine typischen Unterschiede im Liquoreiweißbild nachgewiesen werden konnten.

6.2.3.2. Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Auffallenderweise wurde für die drei Patienten, deren Erkrankungsdauer weniger als einen Monat betrug, ein vergleichsweise geringer Mittelwert des IgG-Index errechnet. Bei zwei der drei Patienten war der IgG-Index unauffällig. Dies entspricht den Ergebnissen von Glasner ('74), der an einem größeren Kollektiv bei einer Krankheitsdauer bis zu 6 Wochen in 27 % der Fälle eine Gammaglobulinvermehrung feststellte, während die entsprechende Zahl bei längerer Verlaufsdauer über 80 % betrug. In Übereinstimmung mit diesen Befunden fand sich in unserem Krankengut ein deutlich höherer Mittelwert des IgG-Index bei Patienten mit einem Krankheitsverlauf von einem Monat bis fünf Jahren. Bei längerer Krankheitsdauer fiel bei den schubförmigen Verlaufsformen der Mittelwert des IgG-Index deutlich ab. Da die Punktionen stets während eines akuten Schubs erfolgten, könnte dieses Ergebnis auf einen Rückgang des Immungeschehens hinweisen. Im Gegensatz dazu scheint sich bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen die IgG-Synthese jenseits des fünften Krankheitsjahres noch zu steigern. Die Ergebnisse dieses Abschnitts müßten jedoch an einem größeren Kollektiv überprüft werden.
Aus dem kontinuierlichen Abfall des Albumins mit der Krankheitsdauer bei beiden Verlaufsformen läßt sich schließen, daß mit längerem Verlauf der Erkrankung das Auftreten einer Schrankenstörung unwahrscheinlicher wird.

6.3.3.3. Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen Schubbeginn und Punktion

Für die Mittelwerte von IgG und IgG-Index konnte keine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Punktion festgestellt werden. Die Werte für Albumin und den Albumin-Quotienten entspra-

chen in den ersten beiden Wochen nach Schubbeginn denjenigen des Normalkollektivs, während sie danach deutlich anstiegen. Die Geschlechtsverteilung war in den drei in Tab. 15 aufgeführten Gruppen annähernd gleich, sodaß eine Beeinflussung des Ergebnisses durch verschiedene Zusammensetzung der Gruppen bezüglich des Geschlechts ausgeschlossen ist. Die Daten weisen darauf hin, daß eine Schrankenstörung bei der schubförmig verlaufenden Encephalomyelitis disseminata erst ungefähr zwei Wochen nach Beginn des Schubs auftritt.

6.2.3.4. Abhängigkeit vom Alter

Im vorliegenden Material konnte keine deutliche Abhängigkeit der Eiweißwerte vom Alter festgestellt werden. Über einen Anstieg der Konzentration des Gesamteiweißes mit dem Alter wurde von Link und Müller ('71) berichtet.

6.2.3.5. Abhängigkeit vom Geschlecht

Eine Abhängigkeit der Gesamteiweißkonzentration vom Geschlecht bei der Encephalomyelitis disseminata im Sinne von höheren Konzentrationen bei Männern wurde von Wüthrich et al. ('63) beschrieben. Um eine artefizielle Ursache der deutlich erhöhten Albuminwerte bei Männern durch unterschiedliche Zusammensetzung beider Gruppen festzustellen wurden beide Gruppen bezüglich Altersaufbau, Erkrankungsdauer, Verlaufsform und Abstand zwischen Schubbeginn und Punktion miteinander verglichen. Dabei fand sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche Zusammensetzung beider Gruppen. Da der Geschlechtsunterschied bei der Encephalomyelitis disseminata deutlich stärkere Ausmaße aufweist als beim Normalkollektiv, kann nur ein Teil der Erhöhung auf eine für Männer relativ zu niedrige obere Grenze des Normalbereichs (s. Kap. 6.2.1.) zurückgeführt werden.

Vielleicht ist bei Männern allgemein eine labilere Hirnschrankenfunktion vorzufinden, sodaß bei pathologischen Veränderungen stärkere Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke auftreten. Für die Praxis könnte dieses Ergebnis bedeuten, daß Hinweise auf eine Hirnschrankenstörung im Sinne eines erhöhten Albuminwerts bei Männern durchaus zur Diagnose Encephalomyelitis disseminata passen, während ein pathologischer Albuminwert bei Frauen eher zu einem nochmaligen Überdenken der Diagnose führen sollte.

6.2.4. Zusammenhang von Zellbild und Liquoreiweiß

Es wird allgemein angenommen, daß Immunglobuline von Lymphoidzellen und Plasmazellen gebildet werden (Delank '71, Oehmichen '76, Tourtellotte '70 und '78). Dagegen gilt eine monozytäre Reaktion sowie das Auftreten von Makrophagen als Hinweis auf eine unspezifische meningeale Reizung (Oehmichen '76).
Delank ('71) fiel in der Mehrzahl der Liquores, die eine lymphozytäre oder lymphoplasmazelluläre Reaktion aufwiesen, eine IgG-Erhöhung auf, während er bei monozytärer Reaktion Hinweise auf eine Schrankenstörung fand. Thompson et al ('79) untersuchten 124 Patienten, die an Encephalomyelitis disseminata litten. Dabei fanden sie in 22 Fällen atypische Lymphozyten und Plasmazellen im Liquor und in allen 22 Fällen oligoklonale Banden.
In unserem Untersuchungsgut lagen erwartungsgemäß bei lymphoplasmazellulärer Reaktion deutlich erhöhte Mittelwerte für das IgG und den IgG-Index bei praktisch normalen Albuminwerten vor. Bei der rein lymphozytären Reaktion war dagegen die IgG-Index-Erhöhung nur gering ausgeprägt. Eher konnten Hinweise auf eine Schrankenstörung festgestellt werden. Es handelte sich wohl bei der relativ geringen

Zahl rein lymphozytärer Zellbilder um Reaktionen auf unspezifische Reize oder um T-Zellreaktionen, während bei Auftreten von B-Lymphozyten sich diese in den meisten Fällen auch in Plasmazellen transformierten, und deshalb unter die Gruppe der lymphoplasmazellulären Reaktionen fielen.
Auffallend war, daß für das Zellbild der lymphomonozytären Reaktion ausgeprägte Erhöhungen des IgG und des IgG-Index, aber auch des Albumins, festzustellen waren. Möglicherweise sind diese hohen Werte teilweise auf eine Tendenz des Untersuchers zurückzuführen, bei schwerwiegenden, mit ausgeprägten Liquoreiweißveränderungen einhergehenden, Verdachtsdiagnosen und eher unauffälligem oder nicht eindeutigem Zellbild auf die Diagnose lymphomonozytäre Reaktion auszuweichen.
Kein deutlicher Zusammenhang war nachweisbar zwischen einer monozytären Reaktion und erhöhten Albuminwerten im Sinne einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Dagegen waren Hinweise auf eine Immunreaktion bei diesem Zellbild vorhanden. Bei Auftreten einer größeren Zahl von Makrophagen trat jedoch die Komponente der Schrankenstörung sehr viel deutlicher in den Vordergrund, sodaß ein monozytäres Zellbild als unspezifische Reaktionsform zu bewerten ist (Oehmichen '76), während dem Auftreten von Makrophagen in größerer Zahl häufig eine Schrankenstörung zugrunde liegt.
Betrachtet man die Beziehung zwischen lymphozytärer bzw. lymphoplasmazellulärer Reaktion und dem Verhalten des IgG bzw. des IgG-Index bei verschiedenen Krankheitsbildern (Abb. 4), so ist festzustellen, daß bei den entzündlichen Krankheitsbildern in der überwiegenden Mehrheit der Fälle das Auftreten einer lymphozytären Reaktion mit dem Nachweis einer intracerebralen IgG-Bildung verknüpft war. Besonders häufig wurde dieser Befund bei den Neuritiden, Polyneuritiden und Radikulitiden beobachtet. In dieser Grup-

pe war der IgG-Index insgesamt nur in 50 % der Fälle erhöht, bei Auftreten einer lymphozytären Reaktion jedoch in 100 % der Fälle.
Bei den akuten Meningoencephalitiden und den nicht entzündlichen Krankheitsbildern fällt auf, daß der IgG-Index seltener erhöht war als die IgG-Konzentration. Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei einem Teil der Fälle der erhöhte IgG-Absolutwert durch eine Schrankenstörung zustande gekommen war.
Bei den nicht entzündlichen Krankheitsbildern war der Anteil der Fälle, bei denen gleichzeitig eine lymphozytäre Reaktion und ein erhöhter IgG-Index vorlagen, erwartungsgemäß gering. Dies deutet daraufhin, daß es sich bei den bei diesen Krankheitsbildern auftretenden Lymphozyten nicht um stimulierte Zellen handelt.

6.2.5. Praealbumin

Link et al. ('71) stellten bei 20 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen eine signifikante Korrelation der Praealbuminkonzentration mit der Gesamteiweißkonzentration fest. Über ein Ansteigen des absoluten Praealbuminwerts mit der Höhe der Gesamteiweißkonzentration wurde auch von Glasner ('75) berichtet. Weisner ('78) kommt dagegen aufgrund von Untersuchungen an 128 Patienten zu dem Schluß, daß die Praealbuminkonzentration unabhängig von Störungen der Blut-Hirn-Schranke gewertet werden könne. Im "Normalkollektiv" unseres Patientenguts konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Albumin und Praealbumin im lumbalen Liquor nachgewiesen werden. Auch die Besonderheiten des Praealbumins hinsichtlich seiner Physiologie (s. Kap. 4.3.) sprechen dafür, daß seine Konzentration nicht oder nur in geringem Ausmaß vom Funk-

tionszustand der Blut-Hirn-Schranke abhängig ist. Endgültige Sicherheit in dieser Frage können jedoch nur weitere Untersuchungen bringen.
Erhöhte Praealbuminkonzentrationen wurden in dieser Arbeit fast ausschließlich bei raumfordernden und entzündlichen Prozessen des ZNS gefunden. Die Sensitivität und die Spezifität der Praealbuminbestimmung für die einzelnen Diagnosegruppen war jedoch sehr gering. Weisner ('78) beschrieb pathologisch hohe Praealbuminwerte vor allem bei Neoplasien, parainfektiösen Polyneuritiden und Lues cerebrospinalis. Erniedrigte Konzentrationen stellte er bei metabolischen Encephalopathien und Hydrocephalus malresorptivus fest.
In unserem Patientengut wurden bei drei Patienten mit der Diagnose Encephalomyelitis disseminata und je einem Patienten mit der Diagnose Myelitis bzw. progrediente Tetraspastik erhöhte Praealbuminkonzentrationen bei unauffälligen IgG- und Albuminwerten gemessen. Möglicherweise könnte die Praealbuminbestimmung die diagnostischen Möglichkeiten bei der Encephalomyelitis disseminata erweitern. Weisner ('78) fand jedoch bei 14 Patienten mit dieser Erkrankung in keinem Fall eine erhöhte Praealbuminkonzentration, sodaß es notwendig erscheint, unsere Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen.
Insgesamt kann festgestellt werden, daß der Stellenwert der Praealbuminbestimmung in der Liquordiagnostik nach den bisher vorliegenden Ergebnissen noch nicht eindeutig festzulegen ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden verschiedenen Möglichkeiten zur Bestimmung einer intracerebral synthetisierten IgG-Menge vorgestellt und auf klinische Brauchbarkeit geprüft. Dabei erwies sich der IgG-Index (Delpech und Lichtblau '72) als einfache und verläßliche Methode.

2. Anhand eines Kollektivs von 60 "Normalpersonen" wurden Normalbereiche für die kinetisch-nephelometrische Bestimmung von Albumin und IgG in Liquor und Serum, für den IgG-Index und den Albumin-Quotienten zwischen Liquor und Serum bestimmt. Für das Albumin wurden signifikant höhere Werte bei Männern festgestellt. Eine signifikante Abhängigkeit der Eiweißwerte vom Lebensalter war nicht nachweisbar.

3. Die Aussagekraft von IgG, IgG-Index und Albumin wurde anhand der Daten von 352 Patienten mit verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern dargestellt und mit anderen Laborparametern verglichen. Dabei wurde deutlich, daß dem IgG-Index eine bedeutende Rolle bei der Diagnose entzündlicher Erkrankungen des ZNS zukommt. Dies gilt vor allem für die Encephalomyelitis disseminata, wo der IgG-Index in 89 % der Fälle erhöht war.

4. Bei der Encephalomyelitis disseminata wurde für den IgG-Index kein Zusammenhang mit der klinischen Verlaufsform, dem Zeitabstand zwischen Schubbeginn und Punktion, dem Alter und dem Geschlecht des Patienten festgestellt. Bei schubförmigen Verlaufsformen fiel der IgG-Index mit der Krankheitsdauer ab, während er für die chronisch-progrediente Verlaufsform bei längerer Krankheitsdauer höhere Werte annahm. Für die Albuminkonzentration als Maß für eine Schrankenstörung ergab sich bei Männern ein signifikant höherer Mittelwert als bei Frauen und eine Abnahme des Mittelwerts mit der Länge der Krankheitsanamnese. In allen Fällen trat eine Schrankenstörung erst etwa zwei Wochen nach Beginn des Schubs auf.

5. Die Beziehungen zwischen Zellbild und Liquoreiweiß wurden untersucht. Dabei zeigten sich deutliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer größeren Zahl von Makrophagen und einer erhöhten Albuminkonzentration und zwischen einer lymphoplasmazellulären Reaktion und der Höhe des IgG-Index als Maß für eine intracerebrale IgG-Synthese.
6. Es wurde eine immunnephelometrische Methode zur Praealbuminbestimmung ausgearbeitet. Ein Zusammenhang der Konzentrationen von Praealbumin und Albumin konnte nicht nachgewiesen werden. Bei der Auswertung von 100 Praealbuminbestimmungen wurden pathologisch erhöhte Konzentrationen fast ausschließlich bei raumfordernden und entzündlichen Prozessen im Bereich des ZNS gefunden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

Arnold, F.
Liquoruntersuchungen an Gesunden und Multiple-Sklerose-Kranken.
Schweiz. Med. Wschr. 96 (1966) 1098-1103.

Bauer, H.
Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweißkörpern des Blutserums.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 175 (1956) 354-377.

Bauer, H., Heitmann, R.
Chemische und serologische Untersuchungen bei der Multiplen Sklerose.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 178 (1958) 47-77.

Bernhardt, W., Weisner, B.
Bivariate Wertung von Befunden: Immunglobulin G und Albumin des Liquor cerebrospinalis.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 14 (1976) 443-447.

Bernhardt, W., Weisner, B., Rehpenning, W.
Liquorbefunde und Lebensalter. Trivariate Wertung der Konzentrationen von Albumin und Immunglobulin G.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16 (1978) 435-439.

Blomqvist, G.
Quantitativ immunochemische Bestimmung der Immunglobuline G, A und M im Liquor bei der Multiplen Sklerose.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1970.

Bormann, G.
Ein Beitrag zur quantitativen Bestimmung und klinischen Bedeutung der Immunglobuline G, A und M im Liquor cerebrospinalis.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1976.

Clausen, J., Fog, T., Roboz-Einstein, E.
The clinical value of assaying proteins in the cerebrospinal fluid.
Acta Neurol. Scand. 45 (1969) 513-528.

Christensen, O., Clausen, J., Fog, T.
Relationships between abnormal IgG-Index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis.
J. Neurol. 218 (1978) 237-244.

Conrad, A., Schürmann, J., Kreutz, F.
Ausarbeitung einer Methode zur quantitativen Proteinbestimmung mit Hilfe des Laser-Nephelometers im Routinelabor.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16 (1978) 299-305.

Cutler, R., Deuel, R., Barlow, C.
Albumin exchange between plasma and cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol. 17 (1967) 261-269.

Cuzner, L., Glynn, P.
Immunoglobulin G levels in the central nervous system in multiple sclerosis.
Vortrag auf "First international symposion of Hertie Foundation."

Delank, H.W.
Das Eiweißbild des Liquor cerebrospinalis.
Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1965

Delank, H.W., Wrede, M.
Der klinische Wert quantitativ-immunochemischer Bestimmungen verschiedener Proteine im Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 47 (1969) 1270-1275.

Delank, H.W.
Die Immunglobuline im Liquor cerebrospinalis und ihr klinisch-diagnostischer Aussagewert.
Nervenarzt 42 (1971) 483-490.

Delmotte, P., Demonty, L.
Biochemical findings in multiple sclerosis.
J. Neurol. 211 (1976) 135-142.

Delpech, B., Lichtblau, E.
Étude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalo-rachidien.
Clin. Chim. Acta 37 (1972) 15-23.

Derry, C.
Beckman immunochemistry system: performance and correlation.
Beckman Instruments, Fullerton, California (1978).

Dommasch, D., Mertens, H.
Die Cerebrospinalflüssigkeit.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1980) 79-101.

Eickhoff, K., Heippertz, R.
Discrimination of elevated immunoglobulin concentrations in CSF due to inflammatory reaction of the central nervous system and blood-brain-barrier dysfunction.
Acta Neurol. Scand. 56 (1977) 475-482.

Eickhoff, K., Poser, S., Bauer, H.
Protein profile of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis with special reference to the function of the blood-brain-barrier.
J. Neurol. 215 (1977). 207-215.

Felgenhauer, K.
Protein size and cerebrospinal fluid composition.
Klin. Wschr. 52 (1974) 1158-1164.

Fishman, R.
Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system.
Sounders Company, Philadelphia (1980) 168 ff.

Fossan, G.
The transfer of IgG from serum to CSF, evaluated by means of a naturally occuring antibody.
Eur. Neurol. 15 (1977) 231-236.

Frick, E., Scheid-Seydel, L.
Untersuchungen mit J-131-markiertem Gammaglobulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweißkörper.
Klin. Wschr. 36 (1958) 857-863.

Frick, E., Scheid-Seydel, L.
Untersuchungen mit J-131-markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 36 (1958) 66-69.

Ganrot, K., Laurell, C.
Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation.
Clin. Chem. 20 (1974) 571-573.

Glasner, H., Wenig, C.
Zur Pathophysiologie der Liquorimmunglobuline.
Klin. Wschr. 51 (1973) 806-809.

Glasner, H.
Gammaglobuline im Liquor cerebrospinalis während verschiedener Phasen der Multiplen Sklerose.
Z. Neurol. 206 (1974) 327-332.

Glasner, H.
Zur Pathophysiologie der Liquorproteine.
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 1630-1633.

Glasner, H., Schmidt, L.
Die Mikrozonenelektrophorese des nichteingeengten Liquor cerebrospinalis bei Erkrankungen des Nervensystems.
Nervenarzt 47 (1976) 675-681.

Grange, J., Roch, A. Quash, G.
Nephelometric assay of antigens and antibodies with latex particles.
J. of immunological methods 18 (1977) 365-375.

Hartley, T., Merrill, D., Claman, H.
Quantitation of immunoglobulins in cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol. 15 (1966) 472-479.

Jung, P., Rieder, H., Jeltsch, C.
Normalwerte des Totalproteins im Lumballiquor; Alters-, Geschlechts- und Umweltabhängigkeit.
Klin. Wschr. 51 (1973) 810-816.

Kolar, O., Ross, A., Gilliam, H.
Serum IgG, IgA and IgM concentration in 1038 patients with various neurological disorders.
Z. Neurol. 203 (1972) 133-144.

Kreyszig, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendung.
Vandenhoeck und Ruprecht Verlag, Göttingen (1979) 267 ff.

Laterre, E., Callewaert, A., Heremans, J., Sfaello, Z.
Electrophoretic morphology of gamma globulins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system.
Neurology 20 (1970) 982-990.

Link, H., Müller, R.
Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system.
Arch. Neurol. 25 (1971) 326-344.

Link, H.
Immunoglobulin abnormalities in the Guillan-Barré-Syndrome.
J. Neurol. Sci. 18 (1973) 11-25.

Link, H., Zetterval, O., Blennow, G.
Individual cerebrospinal fluid proteins in the evaluation of increased CSF total protein.
Z. Neurol. 203 (1972) 119-132.

Mertin, J., Wisser, H., Doerr, P.
Untersuchung über den Normalbereich des Gesamteiweißes und der Eiweißfraktionen des Liquor cerebrospinalis nach elektrophoretischer Trennung auf Celluloseacetatfolie.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 9 (1971) 337-340.

Oehmichen, M.
Cerebrospinal fluid cytology.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1976.

Ollson, J., Petersson, B.
A comparison between agar gel electrophoresis and CSF-serum-quotients of IgG and albumin in neurological diseases.
Acta Neurol. Scand. 53 (1976) 308-322.

Ollson, J., Link, H., Müller, R.
Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis.
J. Neurol. Sci. 27 (1976) 233-245.

Reiber, H.
Quantitative Bestimmung der lokal im ZNS synthetisierten IgG-Fraktion des Liquors.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17 (1979) 587-591.

Reiber, H.
Eine aktuelle Darstellung des Liquorprotein-Profils zur Differentialdiagnose von Schrankenfunktionsstörungen und entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems.
Acta Neurol. 7 (1980) 127-134.

Reiber, H.
The discrimination between different blood-CSF-barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid.
J. Neurol 224 (1980) 89-99.

Sachs, L.
Statistische Methoden.
Springer-Verlag, Berlin (1979) 19 ff.

Savory, J., Heintges, G.
Cerebrospinal fluid levels of IgG, IgA and IgM in neurologic diseases.
Neurology 23 (1973) 953-958.

Schliep, G., Rapic, N., Felgenhauer, K.
Quantitation of high-molecular proteins in cerebrospinal fluid.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12 (1974) 367-369.

Schliep, G., Felgenhauer, K.
Rapid determination of proteins in serum and cerebrospinal fluid by laser-nephelometry.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16 (1978) 631-635.

Schliep, G., Felgenhauer, K.
Serum-CSF protein gradients, the blood-CSF-barrier and the local immune response.
J. Neurol. 218 (1978) 77-96.

Steger, J.
Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 171 (1953) 1-19.

Schneck, S., Claman, H.
CSF immunoglobulins in multiple sclerosis and other neurologic diseases.
Arch. Neurol. 20 (1969) 132-139.

Sternberg, J.
A rate nephelometer for measuring specific proteins by immunoprecipitin reactions.
Clin. Chem. 23 (1977) 1456-1464.

Thompson, E., Kaufmann, E., Shortman, R., Rudge, P., Mc Donald, W.
Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells in spinal fluid of patients with multiple sclerosis.
Brit. Med. J. 1 (1979) 16-17.

Thorn, L.
Zur Bildung und Resorption des Liquor cerebrospinalis.
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973) 2253-2256.

Tourtellotte, W.
On cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) quotients in multiple sclerosis and other diseases.
J. Neurol. Sci. 10 (1970) 279-304.

Tourtellotte, W., Booe, I.
Multiple sclerosis: the blood-brain-barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis.
Neurology 28 (1978) 76-83.

Tourtellotte, W.
Multiple sclerosis: measurement and validation of central nervous system IgG synthesis rate.
Neurology 30 (1980) 240-244.

Träxler, G.
Kinetische Nephelometrie - eine neue Routinemethode zur Bestimmung von Proteinen in der klinischen Chemie.
Beckman Report 1 (1978) 3-7.

Träxler, G.
Kinetische Nephelometrie. Manual Mode Operation erschließt neue Anwendungsgebiete.
Beckman Report 2 (1978) 20-22.

Weisner, B., Schnedler, R., Bernhardt, W.
Immunglobuline A, G und M im lumbal entnommenen Liquor cerebrospinalis.
Nervenarzt 46 (1975) 532-538.

Weisner, B., Bernhardt, W.
Zusammenhang der Immunglobulinkonzentrationen in Liquor und Serum.
Fortschr. d. Med. 96 (1978) 1865-1869.

Weisner, B., Bernhardt, W.
Protein fractions of lumbar, cisternal and ventricular cerebrospinal fluid.
J. Neurol. Sci. 37 (1978) 205-214.

Weisner, B., Kauerz, U.
Bestimmungen der Proteine des Liquor cerebrospinalis mit der Nephelometrie.
Medizintechnik 99 (1979) 89-92.

Weisner, B.
Proteine des Liquor cerebrospinalis: lumbal, cisternal und ventriculär. Mehrdimensionale Wertung der Befunde.
Habilitationsschrift, Hamburg 1978.

Wüthrich, R., Rieder, H., Meyer, J.
Über Geschlechtsdifferenzen in den Liquorbefunden bei Multiple-Sklerose-Kranken.
Nervenarzt 34 (1963) 32-36.

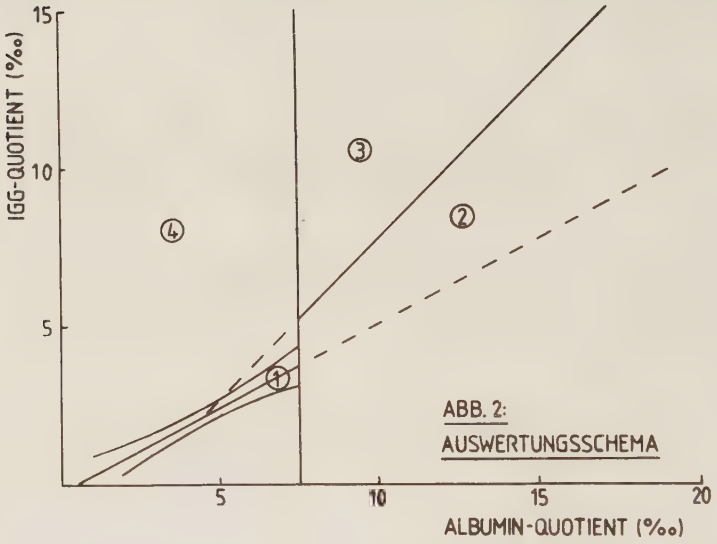
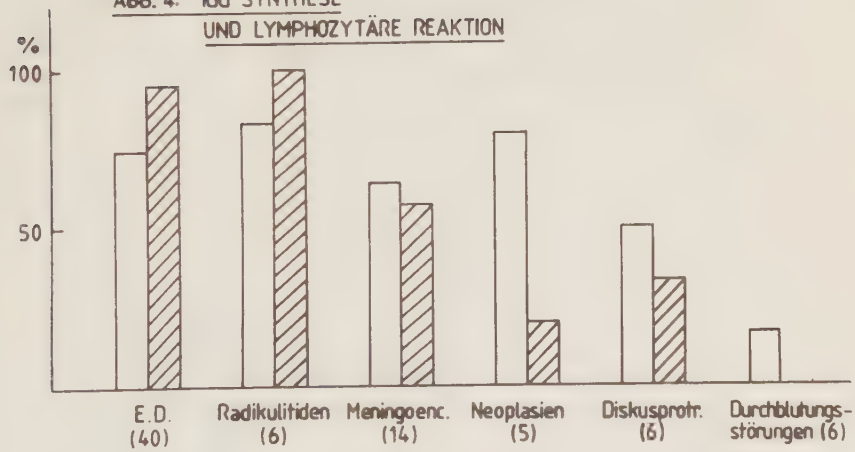


ABB. 2:
AUSWERTUNGSSCHEMA

ABB. 4: IGG-SYNTHESE
UND LYMPHOZYTÄRE REAKTION



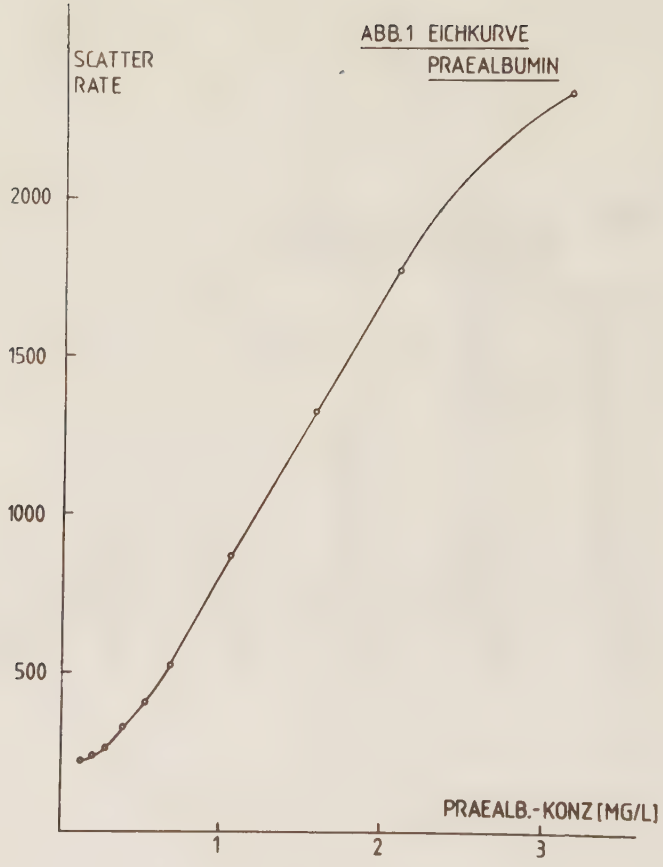


ABB.1 EICHKURVE
PRAEALBUMIN
SCATTER
RATE
2000
1500
1000
500
PRAEALB.-KONZ [MG/L]
1
2
3

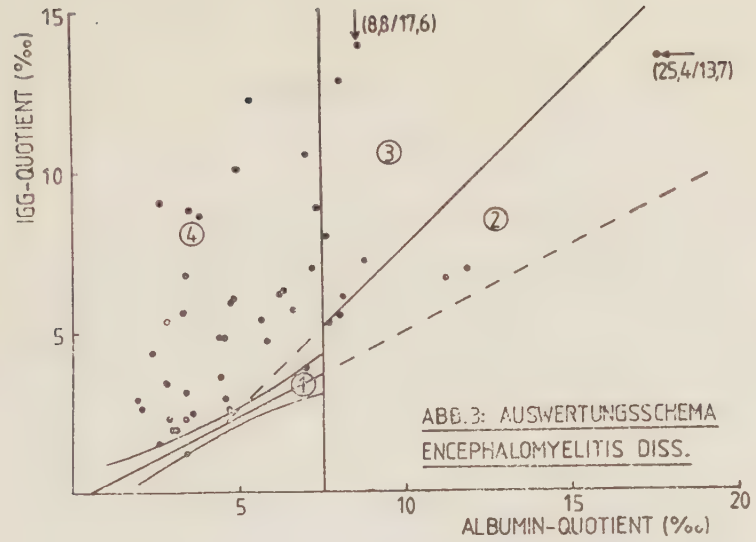


ABB. 3: AUSWERTUNGSSCHEMA ENCEPHALOMYELITIS DISS.

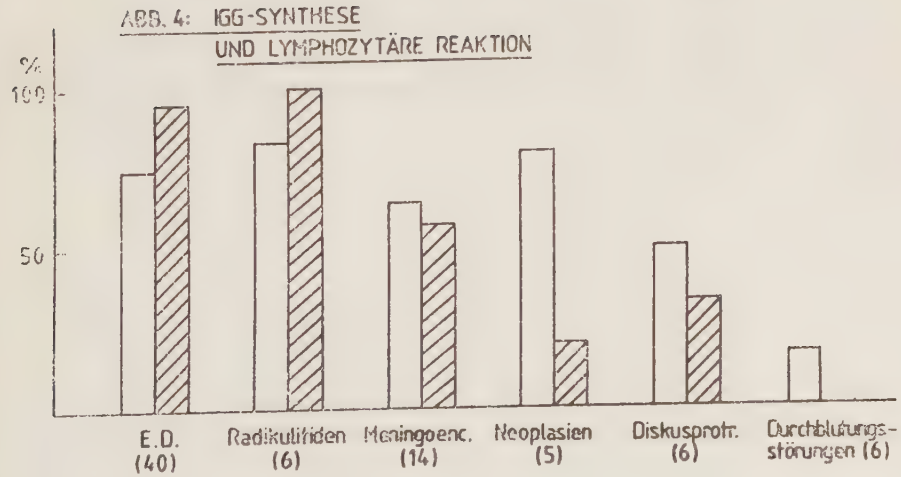


ABB. 4: IGG-SYNTHESE UND LYMPHOZYTÄRE REAKTION

LEBENSLAUF

Am 8.4.1956 wurde ich, Gerhard Friedrich Wolf, als Sohn des Wilhelm Wolf und der Martha Wolf, geborene Schwarz, in Reutlingen geboren. Die Grundschule in Pfullingen besuchte ich von 1962 bis 1966, ab Sommer 1966 war ich Schüler am Gymnasium Pfullingen, an dem ich am 6.6.1975 die Reifeprüfung ablegte. Von November 1975 bis Februar 1977 leistete ich Zivildienst in einem Altenpflegeheim der Gustav-Werner-Stiftung in Reutlingen. Im April 1977 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, die ärztliche Vorprüfung legte ich im März 1979 in Tübingen, das Staatsexamen am 22.4. 1983 in Reutlingen ab. Seit dem 1. Mai 1983 bin ich als Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen tätig.

Zu meiner familiären Situation ist zu sagen, daß ich am 5.10.1979 die Sabine, geborene Geiselhart, heiratete. Im Frühjahr 1980 wurde unsere Tochter Carina, im Januar 1983 unser Sohn Martin geboren.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45